

# Репродуктивное здоровье пациенток с сахарным диабетом 1-го типа

М.Ф.Калашникова<sup>1</sup>, Д.М.Шиллаева<sup>1</sup>, И.В.Кузнецова<sup>2</sup>, Е.В.Фёдорова<sup>1</sup>, Ю.П.Сыч<sup>1</sup>, М.Г.Павлова<sup>1</sup>, В.В.Фадеев<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация;

<sup>2</sup>Клиника Витбиомед+, Москва, Российская Федерация

Несмотря на очевидные успехи, достигнутые в лечении сахарного диабета 1-го типа (СД1) в течение последнего десятилетия и обусловленные активным внедрением инновационных технологий, распространенность заболеваний репродуктивной системы среди молодых женщин с СД1 в настоящее время остается достаточно высокой и составляет около 40%. Широкий спектр нарушений включает задержку полового созревания, позднее менархе, нарушение менструального цикла, бесплодие, неблагоприятные исходы беременности и у пациенток с СД1 отмечается более высокая распространенность таких гинекологических заболеваний, как синдром поликистозных яичников, эндометриоз, миома матки, гиперпластические процессы в эндометрии и молочных железах. Ведущим патогенетическим фактором возникающих репродуктивных расстройств является хроническая гипергликемия, а также выраженная вариабельность уровня сахара в крови. Для обеспечения своевременной профилактики и разработки комплексного подхода к лечению гинекологических и репродуктивных расстройств требуется более широкое понимание клинических особенностей репродуктивных нарушений и патогенетических механизмов их развития. Целью обзора является систематизация имеющихся знаний об особенностях репродуктивного здоровья женщин с СД1, анализ современных методов профилактики и лечения репродуктивной дисфункции.

**Ключевые слова:** инсулинотерапия, сахарный диабет 1-го типа, репродуктивная система, синдром овариальной гиперандрогении

**Для цитирования:** Калашникова М.Ф., Шиллаева Д.М., Кузнецова И.В., Федорова Е.В., Сыч Ю.П., Павлова М.Г., Фадеев В.В. Репродуктивное здоровье пациенток с сахарным диабетом 1-го типа. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2023; 22(1): 59–68. DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-59-68

## Reproductive health of women with type 1 diabetes

M.F.Kalashnikova<sup>1</sup>, D.M.Shillaeva<sup>1</sup>, I.V.Kuznetsova<sup>2</sup>, E.V.Fedorova<sup>1</sup>, Yu.P.Sych<sup>1</sup>, M.G.Pavlova<sup>1</sup>, V.V.Fadeev<sup>1</sup>

<sup>1</sup>I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;

<sup>2</sup>Vitbiomedplus Clinic, Moscow, Russian Federation

Despite the evident progress achieved in the treatment of type 1 diabetes (T1D) over the past decade and due to the active implementation of innovative technologies, the prevalence of reproductive system disorders among young women with T1D remains quite high and is about 40%. A wide range of such disorders include delayed puberty, late menarche, irregular menstrual cycle, infertility, adverse pregnancy outcomes, and early menopause. In addition, according to available scientific data, patients with T1D have a higher incidence of such gynecological diseases as polycystic ovarian syndrome, endometriosis, uterine fibroids, hyperplastic lesions of the endometrium and mammary glands. The leading pathogenetic factor of emerging reproductive disorders is chronic hyperglycemia, as well as marked glycaemic variability. To ensure timely prevention and development of a comprehensive approach to the treatment of gynecological and reproductive diseases, a broader understanding of the clinical features of reproductive disorders and the pathogenetic mechanisms of their development is required. The aim of this review was to systematize the available knowledge on the characteristics of reproductive health of women with T1D and to analyze current preventive and therapeutic strategies for reproductive dysfunction.

**Key words:** insulin therapy, type 1 diabetes, reproductive system, ovarian hyperandrogenism

**For citation:** Kalashnikova M.F., Shillaeva D.M., Kuznetsova I.V., Fedorova E.V., Sych Yu.P., Pavlova M.G., Fadeev V.V. Reproductive health of women with type 1 diabetes. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology)*. 2023; 22(1): 59–68. (In Russian). DOI: 10.20953/1726-1678-2023-1-59-68

### Для корреспонденции:

Калашникова Марина Фёдоровна, доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Адрес: 119991, Москва, ул. Трубечская, 8, стр. 2

E-mail: marina\_kalash@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1282-2576

eLibrary SPIN: 3777-4087

Статья поступила 25.10.2022, принята к печати 28.02.2023

### For correspondence:

Marina F. Kalashnikova, MD, PhD, DSc, Professor, Department of Endocrinology No 1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)

Address: 8/2 Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation

E-mail: marina\_kalash@mail.ru

ORCID: 0000-0002-1282-2576

eLibrary SPIN: 3777-4087

The article was received 25.10.2022, accepted for publication 28.02.2023

**С**ахарный диабет 1-го типа (СД1) – тяжелое хроническое аутоиммунное заболевание, требующее проведения пожизненной заместительной терапии инсулином. На фоне всемирной пандемии сахарного диабета 2-го типа отмечается увеличение распространенности и СД1. Согласно эпидемиологическим данным Федерального регистра сахарного диабета (ФРСД) в России на 01.01.2021 общее число женщин, страдающих СД1, составило 121,8 тыс. [1]. В связи с тем, что данный тип СД обычно манифестирует в молодом возрасте (средний возраст дебюта СД1 в России среди женщин – 26,3 года), возникающие метаболические нарушения приводят к возникновению целого комплекса сложных эндокринных, психоэмоциональных и сексуальных расстройств, что в итоге часто оказывает серьезное негативное влияние на женскую репродуктивную систему [2].

В течение всего «доинсулинового периода» спектр репродуктивных нарушений включал первичную или вторичную аменорею, задержку полового развития и бесплодие, наблюдавшиеся в 98% случаев [3]. Открытие инсулина в начале 20 века и его дальнейшее повсеместное внедрение в клиническую практику позволили не только сохранять жизнь нашим пациенткам, но и существенно снизить распространенность менструальной дисфункции. Однако до конца 20 века большинству больных СД1 не удавалось достичь устойчивого гликемического контроля. Постоянно высокий уровень сахара в крови, а также частое возникновение значительных колебаний глюкозы от гипогликемии до гипергликемии в течение дня и изо дня в день, что определяется термином «высокая вариабельность гликемии», до настоящего времени остаются ведущими патогенетическими механизмами сосудистых осложнений СД. Наиболее частыми осложнениями СД1 являются диабетическая нефропатия, ретинопатия и нейропатия, развивающиеся при неадекватной компенсации углеводного обмена. В то же время к дополнительным осложнениям заболевания можно отнести и различные нарушения менструальной и репродуктивной функции, частота которых значительно выше, чем у женщин без СД1. Совершенствование медицинских технологий, включающих широкое применение интенсифицированного режима инсулинотерапии, человеческих аналогов инсулина, внедрение программ структурированного обучения пациентов с СД1, инсулиновых помп и новых методов проведения самоконтроля, позволили значительно улучшить гликемический контроль. В результате этих успехов все большему числу пациентов удается достигать и удерживать целевые показатели лечения, что оказывает положительный эффект на репродуктивную систему.

Важно отметить, что с 2007 г. наличие самого заболевания перестало являться медицинским показанием к прерыванию беременности (Приказ Минздрава России от 28.12.1993 №302).

Согласно опубликованным результатам исследований, в последние годы нарушения менструального цикла (МЦ) и овуляции диагностируются у 23–75% женщин с СД1 и включают первичную и вторичную аменорею (4–5%), опсоменорею (20–30%), ановуляцию (35%), недостаточность лютеиновой фазы (27%) [4].

### **Патогенетические механизмы развития эндокринных и репродуктивных нарушений у женщин при СД1**

Наиболее значимым прогностическим фактором, негативно влияющим на репродуктивную функцию, является хроническая гипергликемия. В течение многих предшествующих десятилетий эффективность удержания гликемии в референсном диапазоне при СД1 оставалась достаточно низкой. Для клинической практики средний уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) является показателем, определяющим эффективность проводимой инсулинотерапии за последние 3 мес. Согласно данным ФРСД, в России в 2021 г. средний уровень HbA1c  $\geq 8\%$  отмечался у 33% пациентов с СД1, что свидетельствует о неудовлетворительной компенсации углеводного обмена у каждого 3-го пациента [1]. Наиболее высокие показатели HbA1c чаще всего отмечаются у подростков в связи с низкой приверженностью лечению в данной возрастной группе. В связи с этим патогенетические механизмы, влияющие на становление менструальной функции, достаточно хорошо изучены. С другой стороны, стремление достичь низконормальных показателей гликемии за счет введения больших суточных доз инсулина может приводить к повышению риска возникновения гипогликемии, а также к увеличению веса тела.

Непосредственное влияние экзогенного инсулина, вводимого в подкожную клетчатку, оказывает негативное воздействие на фолликулогенез. Известно, что яичник имеет рецепторы инсулину и инсулиноподобному фактору роста-1 в клетках гранулезы, тека-клетках и в стромальной ткани яичника. Инсулин, связываясь с этими рецепторами, имитирует действие фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, оказывая стимулирующий ко-гонадотропный эффект, приводящий к нарушению стероидогенеза в яичниках [2].

Нарушение гормональной регуляции МЦ у женщин с СД1 может быть обусловлено различными факторами, включая оксидативный стресс вследствие относительного дефицита инсулина и хронической гипергликемии, нарушение механизма положительной обратной связи между яичниками и гипофизом, усиление опиоидного и дофаминергического торможения продукции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГРГ) гипоталамусом, применение неадекватно высоких доз инсулина [2].

Метаболический, или оксидативный, стресс оказывает неблагоприятное влияние на функционирование гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы. Механизм повреждающего действия гипергликемии связан с избыточным накоплением в тканях ранних и конечных продуктов гликирования (КПГ), активацией протеинкиназы C [5]. Следует отметить, что рецепторы к КПГ были обнаружены на клетках гранулезы и тека-клетках яичников здоровых женщин. Избыточное накопление КПГ приводит к повреждению микрососудистого русла и нарушению перифокальной васкуляризации яичников [5].

Также в исследованиях было показано, что у женщин с СД1 токсическое действие гипергликемии на гипоталамус проявляется увеличением апоптоза нейронов, секретирующих ГРГ [2]. Kiss1-нейроны гипоталамуса продуцируют

кисспептин, играющий важную роль в регуляции импульсной секреции ГРГ. На фоне хронической гипергликемии происходит супрессия kiss1-нейронов и уменьшение продукции кисспептина на фоне относительного дефицита инсулина и лептина, что в итоге приводит к уменьшению секреции ГРГ.

Еще одним негативным следствием гипергликемии и влияния избыточного накопления КПГ является усиление дофаминергического и опиоидного торможения гипоталамуса, приводящее к нарушению импульсной секреции ГРГ [6].

Таким образом, хроническая гипергликемия, развитие метаболического и оксидативного стресса и накопление КПГ оказывают существенное негативное влияние на всех уровнях гормональной регуляции МЦ.

Оценке влияния СД1 на продукцию половых гормонов было посвящено несколько научных работ. Обычно содержание гонадотропных гормонов в крови при СД1 не выходит за пределы колебаний базального уровня этих гормонов у здоровых женщин, а овуляторный пик гонадотропинов отсутствует или снижен [7].

У девочек препубертатного возраста часто отмечается повышенная концентрация уровня антимюллерова гормона (АМГ), ассоциированная с увеличением количества мелких растущих фолликулов. Это связывают со стимулирующим эффектом вводимого инсулина на гранулезные клетки яичников [8].

В пубертатном возрасте наблюдается обратная картина – снижение уровня АМГ по сравнению со здоровой группой контроля на IV–V стадиях по Tanner. Различные концентрации АМГ у девушек с СД1 в препубертатном и пубертатном возрасте связаны с тем, что после повышения уровня гонадотропинов во время полового созревания меняется влияние диабета на фолликулогенез в яичниках. У девочек с СД1 также было отмечено повышение содержания ингибина В и дегидроэпиандростерон-сульфата в крови [8].

Работы, посвященные оценке продукции эстрадиола яичниками, противоречивы, однако, согласно последним данным, средний уровень эстрадиола в крови при СД1 не отличается от средних показателей гормона у здоровых женщин в сопоставимых по возрасту группах [9].

Уровень прогестерона в крови на 20–23-й дни МЦ у пациенток с СД1 часто отражает наличие лютеиновой недостаточности или ановуляции [4].

### **Особенности полового развития девочек с СД1**

В настоящее время тяжелая задержка полового созревания у девочек с СД1 встречается достаточно редко, что является следствием достижения значительных успехов в лечении пациентов с СД1 во многих странах мира.

В то же время начало полового созревания у девочек при СД1 обычно немного задерживается: в среднем на 0,5 года для телархе (II стадия по Tanner) и на 0,08 года для пубархе (II стадия по Tanner) по сравнению со здоровой группой контроля [6, 10]. При этом указанный возраст находится в пределах нормы для обеих групп [11]. Несмотря на некоторую задержку телархе, в последнее десятилетие общая тенденция к более раннему началу полового созревания прослеживается как у здоровых девочек, так и у девочек с СД1.

К V стадии по Tanner девочки с СД1 догоняют здоровых сверстниц [10].

Менархе – один из заключительных этапов пубертата у девочек. В 1950-х гг. первая менструация наступала на 1–2 года позднее по сравнению с современной популяцией [12]. В публикации от 1978 г. авторы указали, что средний возраст менархе при СД1 задерживался на 1 год [12]. Стандартная инсулиноterapia того времени состояла всего из двух ежедневных инъекций, что не приводило к достижению оптимального контроля гликемии [10].

На современном этапе лечения СД1 небольшая задержка наступления менархе может быть обусловлена недостаточным контролем гликемии [6, 13], низким индексом массы тела (ИМТ) [6, 13, 14], длительностью течения СД1 в препубертате и ранним препубертатным возрастом дебюта заболевания [11, 15]. Если начало СД1 совпадает с менархе, то дополнительное негативное влияние могут оказывать такие факторы, как период физиологического стресса и значимая потеря веса, приводящая к уменьшению подкожно-жировой клетчатки, где происходит конверсия андрогенов в эстрогены [16].

При плохом гликемическом контроле СД на каждый процент увеличения HbA1c наблюдалась задержка наступления менархе на 1,3 мес. [13]. С другой стороны, при проведении интенсивной инсулинотерапии и устойчивом достижении компенсации заболевания подобной взаимосвязи обнаружено не было [17]. При этом кратковременные эпизоды гипергликемии вплоть до развития диабетического кетоацидоза, а также редкие эпизоды тяжелой гипогликемии, происходившие минимум за два года до начала первой менструации, не оказывали значимого влияния на возраст менархе [18].

Аналогичная тенденция отмечена в отношении небольшой задержки развития матки (длина и объем матки) в период полового созревания, но эта разница в значительной степени нивелируется в постпубертатном периоде [19].

Возраст начала пубертата и наступления менархе у девочек с СД1 обратно коррелирует с ИМТ: при более высоком ИМТ менархе начинается в более раннем возрасте. Следует отметить, что ИМТ оказывает большее влияние на половое развитие в пубертатном возрасте и на возраст начала менархе, чем уровень HbA1c [17].

В том случае, если у девочек с СД1 происходит задержка пубертата и наступления менархе под влиянием ряда вышеперечисленных факторов, опосредованно повышается риск развития остеопении и остеопороза за счет гипоэстрогении [6]. Также у этих пациенток отмечается более высокая частота менструальной дисфункции и снижения потенциала фертильности [11, 13, 15, 20].

В заключение следует отметить, что негативное влияние хронической гипергликемии на более поздний возраст наступления менархе часто бывает ассоциировано с развитием других микрососудистых осложнений СД – ретинопатией и нефропатией [21].

### **Нарушения менструального цикла**

Гипоталамо-гипофизарно-гонадная ось – основной регулятор половой дифференцировки анатомических структур (формирования гонад, наружных и внутренних гениталий

и др.) и их физиологических взаимодействий [22]. Завершающей стадией созревания этого нейроэндокринного комплекса у девочек является становление регулярного овуляторного МЦ.

Несмотря на совершенствование подходов к терапии СД1, частота нарушений МЦ варьирует от 27,9 до 74,9% случаев [6, 11, 21, 23–25]. Среди взрослых женщин репродуктивного возраста с СД1 эта проблема встречается примерно у 20–40% пациенток по сравнению со здоровой популяцией [26], а среди девушек-подростков частота диагностируемых нарушений МЦ может достигать 80% [7].

Олигоменорея и опсоменорея являются наиболее распространенными нарушениями МЦ у женщин с СД1 [18, 23] и диагностируются в 60 и 11% случаев соответственно [17]. У пациенток с СД1 относительный риск развития олигоменореи в 7,8 раза выше, чем у женщин без диабета [23].

В проспективном исследовании было показано, что риск различных нарушений МЦ у женщин с СД1 был в 6 раз выше. Отмечена прямая зависимость риска развития дисменореи от повышенного уровня HbA1c, которая становится статистически значимой при уровне HbA1c выше 10% при выраженной декомпенсации углеводного обмена [25].

Высокие суточные дозы вводимого инсулина также негативно влияют на увеличение длительности МЦ: выявлена положительная корреляция данного фактора с частотой олигоменореи среди женщин с одинаковым средним показателем HbA1c [27].

Помимо гипергликемии и высокой суточной дозы инсулина, риск развития олиго- и полименореи также может быть связан с высокой частотой гипогликемических состояний [23]. Гипогликемия является одним из осложнений инсулинотерапии, приводя к возникновению ряда симптомов, включающих слабость, потливость, сердцебиение и др. вплоть до развития гипогликемической комы и потери сознания, негативно влияя на качество жизни пациентов. Важно отметить, что перечисленные нарушения МЦ значительно чаще возникают у молодых женщин с СД1 в возрасте до 30 лет. У девочек-подростков отмечаются ановуляторные МЦ на второй год от наступления менархе по сравнению с группой контроля без диабета [28].

Распространенность вторичной аменореи при СД1 варьирует от 8,2 до 16% по сравнению с 2,8% среди женщин контрольной группы без диабета [15, 24]. Первичная и вторичная аменорея в два раза чаще встречается у женщин с манифестацией диабета до наступления менархе [11].

Таким образом, к факторам, негативно влияющим на развитие нарушений МЦ у женщин с СД1, относят ранний возраст дебюта и хроническую гипергликемию, большие дозы вводимого инсулина, избыточный вес тела или ожирение [4, 20, 23–25, 27]. В подростковом возрасте к этим факторам также можно отнести снижение овуляторного пика лютеинизирующего гормона [29], депрессию, расстройства пищевого поведения [30], а также злоупотребление психоактивными веществами [31].

### **Синдром овариальной гиперандрогении**

Современными целями в лечении пациентов, находящихся на пожизненной инсулинотерапии, является дости-

жение устойчивого гликемического контроля. С этой целью многие пациентки получают супрафизиологические дозы инсулина. Доказано, что повышенная концентрация экзогенного инсулина может оказывать стимулирующий эффект на синтез андрогенов [26, 27]. Помимо экзогенного гиперинсулинизма, у пациенток с СД1 также может возникнуть инсулинорезистентность вследствие сниженной утилизации глюкозы мышцами [32]. С другой стороны, возникающая при развитии выраженной гипергликемии глюкозотоксичность также снижает чувствительность к инсулину, что может быть устранено при улучшении метаболического контроля [33].

В подростковом возрасте инсулинорезистентность может развиваться в результате избыточного набора жировой массы в период полового созревания [34] и нарушения соотношения талии к бедрам [14]. Следовательно, как экзогенный, так и эндогенный гиперинсулинизм на фоне инсулинорезистентности могут способствовать возникновению синдрома гиперандрогении (ГА).

Проведенные исследования, посвященные изучению продукции половых гормонов у женщин с СД1, показали, что средний уровень андростендиона, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), гонадотропинов, эстрадиола и дегидроэпиандростерон-сульфата находятся в пределах референсных значений, тогда как повышение уровня продукции яичниковых андрогенов, тестостерона и андростендиона наблюдается достаточно часто. При этом авторы не находят корреляции между уровнем общего тестостерона и уровнем HbA1c либо методом введения инсулина [35].

Гирсутизм на фоне нарушения МЦ при СД1 чаще наблюдается у молодых женщин при наличии верхнего типа распределения подкожного жира при избыточном весе или ожирении, что, как правило, сопровождается сниженной продукцией ГСПГ. В то же время у девушек с СД1 с нормальным ИМТ гирсутизм в большей степени обусловлен повышенной продукцией андрогенов яичниками [36]. К факторам риска овариальной гиперандрогении при СД1 также относят низкий вес тела при рождении [37].

Распространенность овариальной ГА при СД1 составляет около 40% среди молодых женщин репродуктивного возраста [38]. При гормональном исследовании часто выявляется повышение среднего уровня андростендиона, общего и свободного тестостерона в плазме крови.

Синдром овариальной гиперандрогении (СГА) встречается примерно у 40% женщин с СД1. Наиболее частым клиническим проявлением синдрома является умеренно выраженный гирсутизм [35, 38], который при СД1 обычно протекает более мягко, чем у женщин с СГА без СД1 [35].

Частота встречаемости других клинических проявлений СГА при СД1, включая угревую болезнь, андрогенную алопецию и жирную себорею, изучена недостаточно, но считается, что данные проблемы встречаются достаточно редко [35, 38].

Концентрация инсулина в воротной вене является основным регулятором синтеза ГСПГ. Поскольку проводимая заместительная терапия инсулином при СД1 обеспечивает нормальный уровень продукции ГСПГ, это может служить объяснением, почему наиболее чувствительным сывороточ-

ным маркером гиперандрогении у этих пациенток является уровень общего тестостерона, а не концентрации свободного тестостерона или индекс свободных андрогенов, как у пациенток без СД1 [26, 39]. Кроме того, нормальный уровень ГСПГ также определяет меньшую выраженность гирсутизма из-за связывания сывороточных андрогенов с ГСПГ и снижения их биодоступности для тканей-мишеней у женщин с нормальной массой тела [39].

Благодаря широкому внедрению ультразвуковой диагностики в клиническую практику в конце XX века было установлено, что у 77% девочек-подростков (до 18 лет) с СД1 при нерегулярном МЦ визуализировались мультифолликулярные яичники [20]. После утверждения более строгих ультразвуковых диагностических критериев на первом заседании рабочей группы по синдрому поликистозных яичников (СПКЯ) Европейского общества репродукции и эмбриологии человека совместно с Американским обществом репродуктивной медицины (ESHRE/ASRM) в 2003 г., который получил название Роттердамского консенсуса, и начала их использования оказалось, что поликистозная структура яичников наблюдалась у 40% женщин репродуктивного возраста с СД1 по сравнению с 13% женщин контрольной группы [35].

СПКЯ – полигенное эндокринное расстройство, обусловленное как генетическими, так и эпигенетическими факторами. СПКЯ имеет комплекс репродуктивных, метаболических и психологических особенностей [40]. Диагноз устанавливается при наличии двух из трех диагностических критериев, включая различные нарушения МЦ (хроническая олиго-/ановуляция), клинические и/или биохимические проявления гиперандрогении и следующие ультразвуковые критерии заболевания [40, 41]:

- при использовании трансвагинальных датчиков с частотой 8 МГц – наличие  $\geq 20$  фолликулов диаметром 2–9 мм в любом яичнике и/или увеличение объема любого яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup> (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов);
- при использовании трансвагинальных датчиков с меньшими разрешающими характеристиками или при трансабдоминальном исследовании – увеличение объема любого яичника  $\geq 10$  см<sup>3</sup> (при отсутствии желтого тела, кист или доминантных фолликулов);
- не рекомендуется использовать данные ультразвуковые признаки поликистозных яичников у подростков с подозрением на СПКЯ в течение 8 лет после наступления менархе в качестве диагностического критерия в связи с высокой частотой мультифолликулярного строения яичников в этом возрасте.

По данным третьего заседания рабочей группы ESHRE/ASRM по СПКЯ, которое прошло в Амстердаме в 2010 г. [42], только примерно у 40% женщин-подростков с нарушением МЦ при ультразвуковом исследовании (УЗИ) выявляется поликистоз яичников. Эти соображения привели к предположению, что для постановки диагноза СПКЯ у подростков должны присутствовать все три элемента Роттердамских критериев: олигоменорея или аменорея должны отмечаться в течение по крайней мере 2 лет после менархе (или первичная аменорея в возрасте 16 лет), диагноз полики-

стозных яичников при УЗИ должен включать увеличение размера яичников ( $>10$  см<sup>3</sup>) и должна быть задокументирована гиперандрогенемия, а не просто признаки повышения андрогенов [42].

По данным мета-анализа, проведенного в 2016 г., распространенность СПКЯ у женщин с СД1 составила 24% [43]. Более высокая частота развития СПКЯ при СД1 большинством авторов объясняется необходимостью проведения интенсифицированной инсулинотерапии и ранним дебютом заболевания до начала менархе [26].

Классический фенотип СПКЯ у женщин с СД1 встречается реже по сравнению с женщинами без диабета. Данная особенность СПКЯ может приводить к недостаточной диагностике заболевания, если принимать во внимание только клинические симптомы гиперандрогении без проведения дополнительных исследований – лабораторной диагностики гиперандрогении и/или УЗИ органов малого таза. Некоторые авторы утверждают, что андростендион является более чувствительным биохимическим маркером клинической ГА у женщин с СД1 и СПКЯ, чем общий тестостерон. Однако данный маркер не обладает достаточной диагностической значимостью, так как одновременно вырабатывается в надпочечниках и подкожно-жировой клетчатке [44].

Клинико-лабораторными особенностями СПКЯ у женщин с СД1 по сравнению с пациентками с СД1 без СПКЯ, согласно результатам недавно опубликованного исследования, являются более высокое гирсутное число по шкале Ферримана–Галлвея, повышение среднего показателя общего тестостерона в крови, больший объем яичников и количество фолликулов в яичнике [45]. Концентрация ГСПГ не различалась в обеих группах. Обе группы не различались по возрасту менархе, продолжительности диабета и дозам вводимого инсулина. В других исследованиях также не были выявлены отличия в возрасте наступления пубархе, менархе, дебюта диабета по сравнению с женщинами с СД1 без СПКЯ [35, 38].

На риск развития СПКЯ и выраженность гирсутизма не оказывала влияния техника введения инсулина при использовании помповой инсулинотерапии или режима множественных инъекций инсулина с помощью инсулиновых шприц-ручек [37, 46].

### **Воспалительные заболевания органов малого таза и инфекции мочевыводящих путей**

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) являются наиболее распространенной гинекологической патологией и, согласно эпидемиологическим данным, встречаются у 60,4–65% женщин репродуктивного возраста в общей популяции. Своевременная диагностика хронических форм ВЗОМТ часто затруднена в связи с полным отсутствием симптомов и большим разнообразием неспецифических клинических проявлений, тогда как более яркая клиническая картина, включающая острые боли в животе, диспареунию, лихорадку, тошноту, рвоту и патологические выделения из половых путей, наблюдается значительно реже. Нарушая работу репродуктивной системы, ВЗОМТ относятся к социально значимым проблемам здоро-

вья, приводя у каждой четвертой пациентки к таким осложнениям, как невынашивание беременности, эктопическая беременность, фетоплацентарная недостаточность, синдром хронической тазовой боли и бесплодие. По данным литературы, у перенесших ВЗОМТ в 2,78 раза увеличивается риск развития рака яичников [47].

Воспалительный процесс может развиваться в результате активации нормальной эндогенной флоры влагалища на фоне ослабления факторов естественной защиты под воздействием ряда повреждающих агентов окружающей среды. При СД1 на фоне хронической гипергликемии у пациентов часто наблюдается общий сниженный иммунный ответ, что оказывает негативное влияние на течение воспалительных заболеваний любой локализации. В дополнение к риску повреждения естественного барьера из-за нейропатии наличие диабета может также влиять на клеточный иммунитет. Патогенетические механизмы, нарушающие защиту организма против патогенов при СД1, включают подавление выработки цитокинов, нарушение фагоцитоза, дисфункцию иммунных клеток и их неспособность к уничтожению микроорганизмов [48].

Основное место в лечении ВЗОМТ принадлежит антибактериальной терапии, от рациональности назначения которой зависит не только клиническая эффективность, но и возможное развитие резистентности микроорганизмов к данным препаратам [47].

Кандидозный вульвовагинит (КВ) – распространенное и часто рецидивирующее заболевание у женщин с СД1, причины возникновения которого в настоящее время достаточно хорошо изучены. Возбудители заболевания – грибы рода *Candida*, являющиеся сапрофитными микроорганизмами микрокосма влагалища у 1/3 здоровых женщин. Наиболее распространенной разновидностью возбудителей КВ при СД1 является *Candida albicans* (50%), однако достаточно часто выявляется *Candida glabrata* и *Candida tropicalis* с распространенностью 36,6 и 5–10% соответственно [49, 50].

КВ при влиянии определенных факторов становится патогенным, вызывая развитие симптомов заболевания. К его основным предикторам относят беременность, степень компенсации углеводного обмена, антибиотикотерапию, наличие хламидиоза, использование высокодозированных пероральных контрацептивов и ожирение [49]. Общеизвестно, что метаболические нарушения, предрасполагающие к рецидивам вагинита, могут быть уменьшены за счет достижения удовлетворительной компенсации диабета [48, 49, 51]. Хроническая гипергликемия (повышение уровня сахара в крови  $>10$  ммоль/л) приводит к нарушению функции полиморфноядерных лейкоцитов, Т-киллерных клеток, фагоцитарной активности моноцитов и гранулоцитов в отношении грибов рода *Candida*, более низкому хемотаксису нейтрофилов и развитию реакции гиперчувствительности замедленного типа. Синтез белка, структурно и функционально сходного с рецептором комплекса человеческих фагоцитов, приводит к нарушению функции фагоцитов и облегчению адгезии к эпителию хозяина. Высокий уровень глюкозы в крови также способствует повышенному гликозилированию иммуноглобулинов, что нарушает их функцию образования иммунных

комплексов [48, 52]. У пациенток с СД в секрете различных желез содержится большое количество глюкозы, что является питательной средой для микроорганизмов. В итоге глюкозурия и изменение нормальной кислотности биоценоза влагалища приводят к частому рецидивированию и хронизации процесса [48].

В исследовании Е.А.Межевитиновой [53] продемонстрировано, что женщины с СД1 относятся к группе высокого риска по возникновению инфекций, передающихся половым путем: цитомегаловирус был обнаружен у 30,8% женщин, вирус простого герпеса – у 7,7%; хламидии, уреаплазмы и микоплазмы – у 23,1 и 15,4% соответственно. Смешанная инфекция наблюдалась практически у каждой второй пациентки с СД1. Вирус папилломы человека (ВПЧ) является наиболее распространенной инфекцией, передаваемой половым путем, и ключевым этиологическим фактором развития практически всех случаев рака шейки матки [54]. Также в 40–90% случаев ВПЧ отвечает за развитие плоскоклеточного рака прямой кишки, влагалища и вульвы [54].

Наличие СД1 также определяет более высокий риск возникновения острых инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у женщин в постменопаузе [55]. Авторы отмечают, что риск ИМП не зависел от стажа диабета ( $\leq 10$  лет или  $>10$  лет). Также не было выявлено разницы в типах микроорганизмов, вызывающих ИМП у женщин с СД1 по сравнению с группой контроля. Преобладающим патогеном в обеих группах являлась *Escherichia coli*.

Результаты исследования DCCT/EDIC продемонстрировали положительную корреляцию между уровнем HbA1c и риском ИМП: при увеличении среднего показателя HbA1 на 1% риск возникновения ИМП возрастал на 21% [56].

### Влияние СД1 на фертильность

В большинстве ранее проведенных исследований сообщается о снижении числа беременностей и родов у женщин с СД1. Это связывают с наличием сосудистых осложнений диабета, а также с осознанным выбором женщин иметь меньше детей при наличии столь тяжелого заболевания, как СД1 [57]. В то же время более высокая распространенность репродуктивных нарушений, включая менструальную и овуляторную дисфункцию, а также более высокая частота возникновения хронических ВЗОМТ оказывают крайне негативное влияние на показатель фертильности.

У женщин с СД1 рождается меньше детей, чем у их родных братьев и сестер, особенно у пациенток с дебютом диабета в детском возрасте [58]. Отмечено, что стандартизированный коэффициент рождаемости значительно снижается у женщин с СД1 с сопутствующими микрососудистыми и сердечно-сосудистыми осложнениями [58]. На сегодняшний день не удается точно установить, являются ли хронические осложнения диабета сдерживающим фактором большего количества беременностей (опасения женщин за свое здоровье и здоровье плода) или плохой метаболический контроль приводит к снижению фертильности. Снижение фертильности при СД1 также связывают с большими дозами вводимого инсулина и избыточным весом тела. Даже после восстановления регулярного МЦ на фоне нормализации

уровня сахара в крови у пациенток сохраняется более высокий риск бесплодия [56].

### Менопауза

Считается, что для женщин с СД1 характерно более раннее наступление менопаузы [4, 9]. Преждевременное истощение яичников связывают с влиянием хронической гипергликемии на микроциркуляцию, возможное развитие аутоиммунного оофорита на фоне пожизненного введения экзогенного инсулина [9].

Средний возраст наступления менопаузы у женщин с СД1, согласно исследованию FAD, составляет 41,6 года, в то время как возраст менопаузы у их родных сестер без диабета и у контрольной группы здоровых женщин – 49,9 и 48 лет соответственно. Среди женщин с СД1 не найдено корреляции между возрастом возникновения менопаузы и уровнем HbA1c, сосудистыми осложнениями диабета, суточной дозой инсулина, уровнем артериального давления и липидов крови. Риск развития ранней менопаузы статистически значимо повышается у пациенток, имевших нарушения менструального цикла до 30 лет, при отсутствии родов в анамнезе, а также после односторонней овариоэктомии. Авторы указывают на повышение риска ранней менопаузы у женщин с СД1 в 2 раза, предлагая рассматривать это как одно из осложнений диабета [59].

В более поздних работах не было подтверждено раннее снижение фолликулярного резерва у женщин с СД1, что связано с улучшением и совершенствованием лечения и контроля гликемии [56].

### Заключение

СД1 представляет собой состояние хронического метаболического стресса, оказывающего влияние на функцию яичников в течение всей жизни женщины. Несмотря на значительные улучшения в подходах к инсулинотерапии в последнее десятилетие, дисфункция репродуктивной системы встречается достаточно часто, с эволюцией клинических проявлений от симптомов, связанных с дефицитом инсулина, к симптомам, опосредованным избыточным введением экзогенного инсулина [2].

Олигоменорея и синдром функциональной овариальной ГА – наиболее распространенные проблемы, с которыми сталкиваются молодые девушки с СД1. Избыточный вес тела и ожирение являются одним из осложнений интенсивной инсулинотерапии и могут оказывать негативное влияние на женскую репродуктивную систему, приводя к формированию СПКЯ, снижению фертильности, осложнениям, возникающим во время беременности и родов [60, 61].

На более позднем этапе жизни женщины критически важным становится более раннее снижение фолликулярного резерва и наступление менопаузы, что влечет за собой увеличение рисков развития ишемической болезни сердца, снижения минеральной плотности костной ткани и ухудшения ментального и сексуального здоровья [2, 24].

В международных клинических рекомендациях для врачей и пациентов, посвященных СД1, не расставлены акценты на эпидемиологических особенностях репродуктивных нарушений и возможностях проведения профилактики и

лечения. Даже несмотря на стойкое достижение целевых показателей гликемии, у многих женщин могут сохраняться репродуктивные проблемы, что делает важным поиск дополнительных причин, потенциально вносящих свой вклад в яичниковую дисфункцию. Особенности иммунной системы при СД1, влияние гипергликемии и окислительного стресса значительно повышают восприимчивость к ВЗОМТ, как к одному из независимых факторов риска репродуктивных нарушений, требующих своевременной диагностики и эффективного лечения. Более глубокое понимание механизмов, оказывающих негативное влияние на репродуктивную систему при СД1, необходимо для врачей, у которых наблюдаются наши пациенты – эндокринологов, терапевтов и акушеров-гинекологов. Именно междисциплинарный и персонализированный подход к комплексной оценке здоровья женщин, страдающих диабетом, позволит провести своевременное лечение возникающих нарушений и минимизировать вероятность возможных осложнений в будущем.

### Участие авторов

*Все авторы внесли значимый вклад в написание статьи, прочли и одобрили финальный вариант рукописи до публикации.*

### Author contributions

*All authors contributed equally to this work and read and approved the final manuscript prior to publication.*

### Информация о финансировании

*Финансирование данной работы не проводилось.*

### Financial support

*No financial support has been provided for this work.*

### Конфликт интересов

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

### Conflict of interests

*The authors declare that there is no conflict of interest.*

### Литература / References

1. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Викулова ОК, Железнякова АВ, Исаков МА. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021. Сахарный диабет. 2021;24(3):204-221. / Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, Isakov MA. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Diabetes Mellitus. 2021;24(3):204-221. DOI: 10.14341/DM12759 (In Russian).
2. Thong EP, Codner E, Laven JSE, Teede H. Diabetes: a metabolic and reproductive disorder in women. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020 Feb;8(2):134-149. DOI: 10.1016/S2213-8587(19)30345-6
3. Bergqvist N. The gonadal function in female diabetics. Acta Endocrinol Suppl (Copenh). 1954;19:1-20.
4. Толпыгина МГ, Потин ВВ, Тарасова МА. Функция яичников у женщин с сахарным диабетом 1-го типа. Журнал акушерства и женских болезней. 2014;63(3):53-57. / Tolpygina MG, Potin VV, Tarasova MA. Ovarian function in women with type I diabetes mellitus. Journal of Obstetrics and Womens Diseases. 2014;63(3):53-57. (In Russian).

5. Merhi Z. Advanced glycation end products and their relevance in female reproduction. *Hum Reprod.* 2014 Jan;29(1):135-45. DOI: 10.1093/humrep/det383
6. Rohrer T, Stierkorb E, Heger S, Karges B, Raile K, Schwab KO, et al; Diabetes-Patienten-Verlaufsdaten (DPV) Initiative. Delayed pubertal onset and development in German children and adolescents with type 1 diabetes: cross-sectional analysis of recent data from the DPV diabetes documentation and quality management system. *Eur J Endocrinol.* 2007 Nov;157(5):647-53. DOI: 10.1530/EJE-07-0150
7. Strotmeyer ES, Steenkiste AR, Foley TP Jr, Berga SL, Dorman JS. Menstrual cycle differences between women with type 1 diabetes and women without diabetes. *Diabetes Care.* 2003 Apr;26(4):1016-21. DOI: 10.2337/diacare.26.4.1016
8. Codner E, Iñiguez G, Hernández IM, Lopez P, Rhumie HK, Villarreal C, et al. Elevated anti-Müllerian hormone (AMH) and inhibin B levels in prepubertal girls with type 1 diabetes mellitus. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2011 Jan;74(1):73-8. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2010.03887.x
9. Soto N, Iñiguez G, López P, Larenas G, Mujica V, Rey RA, et al. Anti-Müllerian hormone and inhibin B levels as markers of premature ovarian aging and transition to menopause in type 1 diabetes mellitus. *Hum Reprod.* 2009 Nov;24(11):2838-44. DOI: 10.1093/humrep/dep276
10. Codner E, Cassorla F. Puberty and ovarian function in girls with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2009 Jan;71(1):12-21. DOI: 10.1159/000173737
11. Yeshaya A, Orvieto R, Dicker D, Karp M, Ben-Rafael Z. Menstrual characteristics of women suffering from insulin-dependent diabetes mellitus. *Int J Fertil Menopausal Stud.* 1995 Sep-Oct;40(5):269-73.
12. Codner E, Soto N, Merino PM. Contraception, and pregnancy in adolescents with type 1 diabetes: a review. *Pediatr Diabetes.* 2012 Feb;13(1):108-23. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2011.00825.x
13. Danielson KK, Palta M, Allen C, D'Alessio DJ. The association of increased total glycosylated hemoglobin levels with delayed age at menarche in young women with type 1 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Dec;90(12):6466-71. DOI: 10.1210/jc.2005-0349
14. Codner E, Barrera A, Mook-Kanamori D, Bazaes RA, Unanue N, Gaete X, et al. Ponderal gain, waist-to-hip ratio, and pubertal development in girls with type-1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2004 Dec;5(4):182-9. DOI: 10.1111/j.1399-543X.2004.00059.x
15. Kjaer K, Hagen C, Sandø SH, Eshøj O. Epidemiology of menarche and menstrual disturbances in an unselected group of women with insulin-dependent diabetes mellitus compared to controls. *J Clin Endocrinol Metab.* 1992 Aug;75(2):524-9. DOI: 10.1210/jcem.75.2.1639955
16. Newfield RS, Cohen D, Capparelli EV, Shragg P. Rapid weight gain in children soon after diagnosis of type 1 diabetes: is there room for concern? *Pediatr Diabetes.* 2009 Aug;10(5):310-5. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2008.00475.x
17. Picardi A, Cipponeri E, Bizzarri C, Fallucca S, Guglielmi C, Pozzilli P. Menarche in type 1 diabetes is still delayed despite good metabolic control. *Fertil Steril.* 2008 Nov;90(5):1875-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.09.035
18. Schweiger BM, Snell-Bergeon JK, Roman R, McFann K, Klingensmith GJ. Menarche delay and menstrual irregularities persist in adolescents with type 1 diabetes. *Reprod Biol Endocrinol.* 2011 May 6;9:61. DOI: 10.1186/1477-7827-9-61
19. Gurr S, Kobs K, Steindel E. Ultraschallmessungen des Uterus bei Jugendlichen [Ultrasonic measurements of the uterus in adolescents]. *Zentralbl Gynakol.* 1986;108(23):1420-4. German.
20. Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DR, Taylor AM, Holly JM, et al. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabet Med.* 1994;11:465-470. DOI: 10.1111/j.1464-5491.1994.tb00307.x
21. Yi Y, Denic-Roberts H, Rubinstein D, Orchard TJ, Costacou T. Effect of age at menarche on microvascular complications among women with Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2019 Oct;36(10):1287-1293. DOI: 10.1111/dme.13936
22. Дедов ИИ, Семичева ТВ. Руководство по детской эндокринологии. М.: Универсум, 2006. / Dedov II, Semicheva TV. *Rukovodstvo po detskoj endokrinologii.* M.: Universum Publ, 2006. (In Russian).
23. Deltsidou A. Age at menarche and menstrual irregularities of adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2010 Jun;23(3):162-7. DOI: 10.1016/j.jpag.2009.06.006
24. Snell-Bergeon JK, Dabelea D, Ogden LG, Hokanson JE, Kinney GL, Ehrlich J, et al. Reproductive history and hormonal birth control use are associated with coronary calcium progression in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Jun;93(6):2142-8. DOI: 10.1210/jc.2007-2025
25. Schroeder B, Hertweck SP, Sanfilippo JS, Foster MB. Correlation between glycemic control and menstruation in diabetic adolescents. *J Reprod Med.* 2000 Jan;45(1):1-5.
26. Ших ЕВ, Махова АА, Гребенщикова ЛЮ, Багдасарян АА. Микронутриентная поддержка репродуктивной при синдроме поликистозных яичников, осложненном метаболическими рисками. 2022;21(1):108-115. / Shikh EV, Makhova AA, Grebenshchikova LYu, Bagdasaryan AA. Micronutrient support among women of reproductive age with polycystic ovary syndrome complicated by metabolic risks. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2022;21(1):108-115. DOI: 10.20953/1726-1678-2022-1-108-115 (In Russian).
27. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, et al. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril.* 2010;94:1822-26. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2009.08.039
28. Eyzaguirre FC, Iñiguez G, Avila A, Torrealba I, Cassorla F, Codner E, et al. Frequency of ovulatory cycles in young adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Horm Res.* 2007;68:9.
29. Sherman LS, Rogers DG, Gabbay KH. Pulsatility of luteinizing hormone during puberty is dependent on recent glycemic control. *Adolesc Paediatr Gynecol.* 1991;4:87-92. DOI: 10.1177/000992289203100308
30. Daneman D, Rodin G, Jones J, Colton P, Rydall A, Maharaj Sh, Olmsted M. Eating Disorders in Adolescent Girls and Young Adult Women With Type 1 Diabetes. *Diabetes Spectrum.* 2002;15:83-105. DOI: 10.2337/diaspect.15.2.83
31. Martínez-Aguayo A, Aranedá JC, Fernández D, Gleisner A, Pérez V, Codner E. Tobacco, alcohol, and illicit drug use in adolescents with diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2007 Oct;8(5):265-71. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2007.00307.x
32. Yki-Järvinen H, Koivisto VA. Natural course of insulin resistance in type I diabetes. *N Engl J Med.* 1986 Jul 24;315(4):224-30. DOI: 10.1056/NEJM198607243150404
33. Rossetti L, Giaccari A, DeFronzo RA. Glucose toxicity. *Diabetes Care.* 1990 Jun;13(6):610-30. DOI: 10.2337/diacare.13.6.610
34. Ahmed ML, Ong KK, Watts AP, Morrell DJ, Preece MA, Dunger DB. Elevated leptin levels are associated with excess gains in fat mass in girls, but not boys, with type 1 diabetes: longitudinal study during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Mar;86(3):1188-93. DOI: 10.1210/jcem.86.3.7320
35. Codner E, Soto N, Lopez P, Trejo L, Avila A, Eyzaguirre FC, et al. Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome and ovarian morphology in women with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91:2250-2256. DOI: 10.1210/jc.2006-0108
36. Samara-Boustani D, Colmenares A, Elie C, Dabbas M, Beltrand J, Caron V, et al. High prevalence of hirsutism and menstrual disorders in obese adolescent girls and adolescent girls with type 1 diabetes mellitus despite different hormonal profiles. *Eur J Endocrinol.* 2012 Feb;166(2):307-16. DOI: 10.1530/EJE-11-0670
37. Bizzarri C, Benevento D, Ravà L, Patera IP, Schiaffini R, Ciampalini P, et al. Ovarian hyperandrogenism in adolescents and young women with type I diabetes is primarily related to birth weight and body mass index. *Fertil Steril.* 2011 Dec;96(6):1497-1502.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.023
38. Escobar-Morreale HF, Roldán B, Barrio R, Alonso M, Sancho J, de la Calle H, et al. High prevalence of the polycystic ovary syndrome and hirsutism in women with

- type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Nov;85(11):4182-7. DOI: 10.1210/jcem.85.11.6931
39. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, et al; Androgen Excess Society. Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006 Nov;91(11):4237-45. DOI: 10.1210/jc.2006-0178
40. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al; International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril.* 2018 Aug;110(3):364-379. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.004
41. Подзолкова НМ, Колода ЮА, Коренная ВВ, Глазкова ОЛ. Эволюция клинических, метаболических и гормональных нарушений при синдроме поликистозных яичников: от внутриутробного периода до постменопаузы. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2019;18(1):96-106. / Podzolkova NM, Koloda YuA, Korennaya VV, Glazkova OL. Evolution of clinical, metabolic and hormonal disorders in polycystic ovary syndrome: from the intrauterine period to postmenopause. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2019;18(1):96-106. DOI: 10.20953/1726-1678-2019-1-96-106 (In Russian).
42. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, Legro RS, Balen AH, Lobo R, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the Amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jan;97(1):28-38.e25. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.09.024
43. Escobar-Morreale HF, Roldán-Martín MB. Type 1 Diabetes and Polycystic Ovary Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care.* 2016 Apr;39(4):639-48. DOI: 10.2337/dc15-2577
44. Gunness A, Pazderska A, Ahmed M, McGowan A, Phelan N, Boran G, et al. Measurement of selected androgens using liquid chromatography-tandem mass spectrometry in reproductive-age women with Type 1 diabetes. *Hum Reprod.* 2018 Sep 1;33(9):1727-1734. DOI: 10.1093/humrep/dey243
45. Łebkowska A, Adamska A, Krentowska A, Uruska A, Rogowicz-Frontczak A, Araszkievicz A, et al. The Influence of Prepubertal Onset of Type 1 Diabetes and Age of Menarche on Polycystic Ovary Syndrome Diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 May 13;106(6):1811-1820. DOI: 10.1210/clinem/dgab062
46. Amato MC, Guarotta V, Ciresi A, Modica R, Pantò F, Giordano C. No phenotypic differences for polycystic ovary syndrome (PCOS) between women with and without type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Jan;99(1):203-11. DOI: 10.1210/jc.2013-2669
47. Пестрикова ТЮ, Юрасов ИВ, Юрасова ЕА. Воспалительные заболевания органов малого таза: современные тренды диагностики и терапии (обзор литературы). *Гинекология.* 2018;20(6):35-41. / Pestrikova TYu, Yurasov IV, Yurasova EA. Inflammatory disease of the womans reproductive system: modern trends in diagnosis and therapy (literature review). *Gynecology.* 2018;20(6):35-41. DOI: 10.26442/20795696.2018.6.180072 (In Russian).
48. Berbudi A, Rahmadika N, Tjahjadi AI, Ruslami R. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(5):442-449. DOI: 10.2174/1573399815666191024085838
49. Селихова МС, Солтыс ПА, Смольянинов АА. Лечение и профилактика рецидивирующих вульвовагинальных инфекций у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(2):58-64. / Selikhova MS, Soltys PA, Smolyaninov AA. Treatment and prevention of recurrent vulvovaginal infections in patients with pelvic inflammatory disease. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(2):58-64. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-2-58-64 (In Russian).
50. Atabek ME, Akyürek N, Eklioglu BS. Frequency of vaginal *candida* colonization and relationship between metabolic parameters in children with type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2013 Oct;26(5):257-60. DOI: 10.1016/j.jpag.2013.03.016
51. Bohannon NJ. Treatment of vulvovaginal candidiasis in patients with diabetes. *Diabetes Care.* 1998 Mar;21(3):451-6. DOI: 10.2337/diacare.21.3.451
52. Calvet HM, Yoshikawa TT. Infections in diabetes. *Infect Dis Clin North Am.* 2001 Jun;15(2):407-21, viii. DOI: 10.1016/s0891-5520(05)70153-7
53. Межевитинова ЕА, Акопян АН. Генитальные инфекции и патология шейки матки у женщин с сахарным диабетом. *Гинекология.* 2007;9(1):28-31. / Mezhevitinova EA, Akopyan AN. Genital'nye infektsii i patologiya sheyki matki u zhenshchin s sakharnym diabetom. *Gynecology.* 2007;9(1):28-31. (In Russian).
54. Schiffman M, Doorbar J, Wentzensen N, de Sanjosé S, Fakhry C, Monk BJ, et al. Carcinogenic human papillomavirus infection. *Nat Rev Dis Primers.* 2016 Dec 1;2:16086. DOI: 10.1038/nrdp.2016.86
55. Boyko EJ, Fihn SD, Scholes D, Chen CL, Normand EH, Yarbro P. Diabetes and the risk of acute urinary tract infection among postmenopausal women. *Diabetes Care.* 2002 Oct;25(10):1778-83. DOI: 10.2337/diacare.25.10.1778
56. Kim C, Cleary PA, Cowie CC, Braffett BH, Dunn RL, Larkin ME, et al; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic treatment and microvascular complications on menopause in women with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *Diabetes Care.* 2014;37(3):701-8. DOI: 10.2337/dc13-1746
57. Lin YH, Chen KJ, Peng YS, Chen PC, Yang YH. Type 1 diabetes impairs female fertility even before it is diagnosed. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 Sep;143:151-158. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.07.010
58. Jonasson JM, Brismar K, Sparén P, Lambe M, Nyrén O, Ostenson CG, et al. Fertility in women with type 1 diabetes: a population-based cohort study in Sweden. *Diabetes Care.* 2007 Sep;30(9):2271-6. DOI: 10.2337/dc06-2574
59. Dorman JS, Steenkiste AR, Foley TP, Strotmeyer ES, Burke JP, Kuller LH, et al; Familial Autoimmune and Diabetes (FAD) Study. Menopause in type 1 diabetic women: is it premature? *Diabetes.* 2001 Aug;50(8):1857-62. DOI: 10.2337/diabetes.50.8.1857
60. Колода ЮА, Подзолкова НМ, Петриченко ЮГ. Гиперкоагуляционные нарушения при синдроме поликистозных яичников: миф или реальность? Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2020;19(6):60-68. / Koloda YuA, Podzolkova NM, Petrichenko YuG. Hypercoagulable disorders in polycystic ovary syndrome: myth or reality? *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2020;19(6):60-68. DOI: 10.20953/1726-1678-2020-6-60-68 (In Russian).
61. Лещенко ОЯ, Жуковец ИВ. Осложнения беременности, родов и послеродового периода у женщин с гипоталамическим ожирением в подростковом возрасте. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2021;20(3):28-36. / Leshchenko OYa, Zhukovets IV. Complications of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with hypothalamic obesity in adolescence. *Vopr. ginekol. akus. perinatol. (Gynecology, Obstetrics and Perinatology).* 2021;20(3):28-36. DOI: 10.20953/1726-1678-2021-3-28-36 (In Russian).

**Информация о соавторах:**

Шиллаева Джарият Магомедовна, аспирант кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

ORCID: 0000-0003-3364-4569

eLibrary SPIN: 2904-8126, Author ID: 1126891

Кузнецова Ирина Всеволодовна, доктор медицинских наук, профессор, Клиника Витбиомед+

ORCID: 0000-0001-5541-376

eLibrary SPIN-код: 1044-8156, Author ID: 359200

Фёдорова Евгения Викторовна, кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики, доцент кафедры ультразвуковой диагностики Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет)

Author ID: 1031532, SPIN-код 5810-8330

Сыч Юлия Петровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) ORCID: 0000-0002-7000-0095, SPIN-код: 3406-0978

Павлова Мария Геннадиевна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет) ORCID: 0000-0001-6073-328X

Фадеев Валентин Викторович, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины им. Н.В.Склифосовского Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М.Сеченова (Сеченовский Университет), директор клиники эндокринологии Сеченовского Университета ORCID: 0000-0002-2504-7468 eLibrary SPIN: 6825-8417, Author ID: 204357

#### Информация о соавторах:

Djaryiat M. Shillaeva, Postgraduate Student, Department of Endocrinology No 1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0000-0003-3364-4569 eLibrary SPIN: 2904-8126, Author ID: 1126891

Irina V. Kuznetsova, MD, PhD, DSc, Professor, Vitbiomedplus Clinic ORCID: 0000-0001-5541-376 eLibrary SPIN-код: 1044-8156, Author ID: 359200

Evgenia V. Fedorova, MD, PhD, Diagnostic Medical Sonographer, Associate Professor, Department of Ultrasound Diagnostics, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) Author ID: 1031532, SPIN-код 5810-8330

Yulia P. Sych, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology No 1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0000-0002-7000-0095, SPIN-код: 3406-0978

Maria G. Pavlova, MD, PhD, Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0000-0001-6073-328X

Valentin V. Fadeev, MD, PhD, DSc, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Department of Endocrinology No 1, N.V.Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) ORCID: 0000-0002-2504-7468 eLibrary SPIN: 6825-8417, Author ID: 204357

29–31 МАРТА 2023 ГОДА

XXIX

ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ

## АМБУЛАТОРНО-ПОЛИКЛИНИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ В ЭПИЦЕНТРЕ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ ОТ МЕНАРХЕ ДО МЕНОПАУЗЫ



### Председатели Конгресса:



Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, д.м.н., Директор ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктологии ФПОВ Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова.

Г.Т. Сухих



Заслуженный деятель науки РФ, профессор, д.м.н., Руководитель научно-поликлинического отделения ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, президент Международной общественной организации «Ассоциация по патологии шейки матки и кольпоскопии», «Российского общества по контрацепции».

В.Н. Прилепская

### Место проведения:

Москва, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России (ул. Академика Опарина, д.4)



### Конгресс-оператор:

ООО «МЕДИ ИВЕНТ»  
Тел.: +7 (495) 721-88-66  
E-mail: mail@medievent.ru

