

Содержание



КОНТРАЦЕПЦИЯ

Выбор препарата гормональной контрацепции при различных режимах применения: циклическом и пролонгированном
М.Ю. Сергиенко, Э.Б. Яковлева, Ю.Н. Мельник 26

Медицинские критерии приемлемости использования барьерных методов контрацепции 37

Особенности выбора пероральной гормональной контрацепции
В.В. Яглов 13

Подростковая контрацепция и репродуктивное здоровье молодежи: понять, предупредить, защитить...
И.В. Бабенко-Сорокопуд 43

Новости от компании «Рихтер Геден», или В единстве и гармонии 47

Женщина имеет право выбора
Т.Д. Моисеева-Постоловская 68

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Современные достижения в области онкогинекологии
Обзор конференции
Л.И. Воробьева 62

ГИНЕКОЛОГИЯ

Ведение женщин с кровотечениями, использующих гормональные контрацептивы 17

Современный взгляд на синдром преждевременной недостаточности яичников
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко 48

Опыт применения Клеверола в коррекции климактерических расстройств
Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова, Е.В. Летягина 57

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Современные подходы к лечению синдрома гиперпролактинемии
Е.О. Литвак, Л.В. Мартынюк 5

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Репродуктивна медицина: від науки до практики. Огляд конференції
О.М. Юзько, В.С. Корсак, В.Д. Зукін та ін. 32

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Дайджест 36, 67

Анонс мероприятий 36, 61



ПОЛИЖИНАКС
ПОЛИЖИНАКС ВИРГО
НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

БАЛАНС между
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ
и БЕРЕЖНЫМ
ОТНОШЕНИЕМ
К ЭКОСИСТЕМЕ
влагалища



надежно и бережно действует при бактериальном вагините и кандидозе

действует на возбудителей наиболее распространенных инфекций

оказывает противовоспалительное действие без гормонов

для лечения и профилактики послеоперационных и послеродовых осложнений

Представительство в Украине:
Киев 01001, ул. Малая Житомирская, 6
Тел.: (044) 278 06 38, innotech@innotech.com.ua

1. Инструкция для медичного застосування Поліжинаксу та Поліжинаксу Вірго
2. HAS 2009. Commission de la transparence. Avis du 1er avril 2009. Polygynax® capsule vaginale et Polygynax® Virgo capsule vaginale.
3. Nosoco.tech. Mesures in-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Évaluation de leur association au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.

№ 01/010102/01/01-023.11.2009 № 01/010102/01/01-0102007

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель

«Медицинские аспекты
здоровья женщины»

Генеральный директор

Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламы

Анастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

Мария Арефьева
m_arefyeva@inbox.ru
Arefieva@id-zu.com

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинские редакторы

Ольга Жигунова
Марина Малей

Литературные редакторы

Алла Яворская
Анастасия Классен
Елена Заболотная

Дизайн/верстка

Елена Заболотная

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
parubec@id-zu.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 26.04.2012
Заказ № 26/04
Печать — ООО «Издательский дом
«Аванпост-Прим».
03035, г. Киев, ул. Сурикова, 3

Тираж 10 000 экз.

Редакция может публиковать материалы,
не разделяя точки зрения авторов.
За достоверность фактов, цитат, имен,
географических названий и иных сведений
отвечают авторы. Материалы с пометкой
публикуются на правах рекламы.
Ответственность за содержание рекламных
материалов несет рекламодатель.
Перепечатка материалов допускается только
с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

Адрес редакции:
04123, г. Киев,
ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж
тел: (044) 391-31-41



Редакционная коллегия

Бенюк Василий Алексеевич

д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 3
НМУ им. А.А. Богомольца

Венцовский Борис Михайлович

д. м. н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №1
НМУ им. А.А. Богомольца

Веропотвелян Петр Николаевич

к.м.н., заслуженный врач Украины, заведующий амбулаторным отделом
патологии репродуктивной функции человека Республиканского центра
медицинской генетики и пренатальной диагностики, г. Кривой Рог

Воробьева Людмила Ивановна

д.м.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии
Института онкологии НАМН Украины

Гнатко Елена Петровна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии № 2
НМУ им. А.А. Богомольца

Давыдова Юлия Владимировна

д.м.н., заведующая акушерским отделением экстрагенитальной патологии
и постнатальной реабилитации Института педиатрии,
акушерства и гинекологии НАМН Украины

Дубоссарская Зинаида Михайловна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой акушерства, гинекологии
и перинатологии ФПО Днепропетровской государственной медицинской академии

Жабченко Ирина Анатольевна

д.м.н., заведующая отделением патологии беременности и родов
Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Калюжная Людия Денисовна

д.м.н., профессор,
заведующая кафедрой дерматовенерологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Кузнецов Валерий Николаевич

д.м.н., профессор,
заведующий кафедрой психиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика

Лившиц Людмила Аврамовна

д.м.н., профессор, заведующая отделом геномики человека
Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины

Маньковский Борис Никитич

член-кор НАМН Украины, д.м.н., профессор, заместитель директора
Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии

Медведь Владимир Исаакович

д.м.н., профессор, заведующий отделением внутренней патологии
беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии

Поворознюк Владислав Владимирович

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии
опорно-двигательного аппарата Института геронтологии НАМН Украины,

Смолянко Иван Иванович

д.м.н., профессор, руководитель отдела опухоли молочной железы
Института онкологии НАМН Украины

Татарчук Татьяна Феофановна

член-кор НАМН Украины, д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной
патологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии
НМАПО им. П.Л. Шупика,

Шунько Елизавета Евгеньевна

д.м.н., профессор, заведующая кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика

Бигер Давид

профессор, Государственный медицинский центр «Тел Ашомер Шеба», Израиль

Гомель Виктор

профессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University
of British Columbia), Ванкувер, Канада



Современные подходы к лечению синдрома гиперпролактинемии

Е.О. Литвак, к.мед.н., отдел малоинвазивной хирургии
ГУ «Научно-практический центр профилактической и клинической
медицины» ГУД

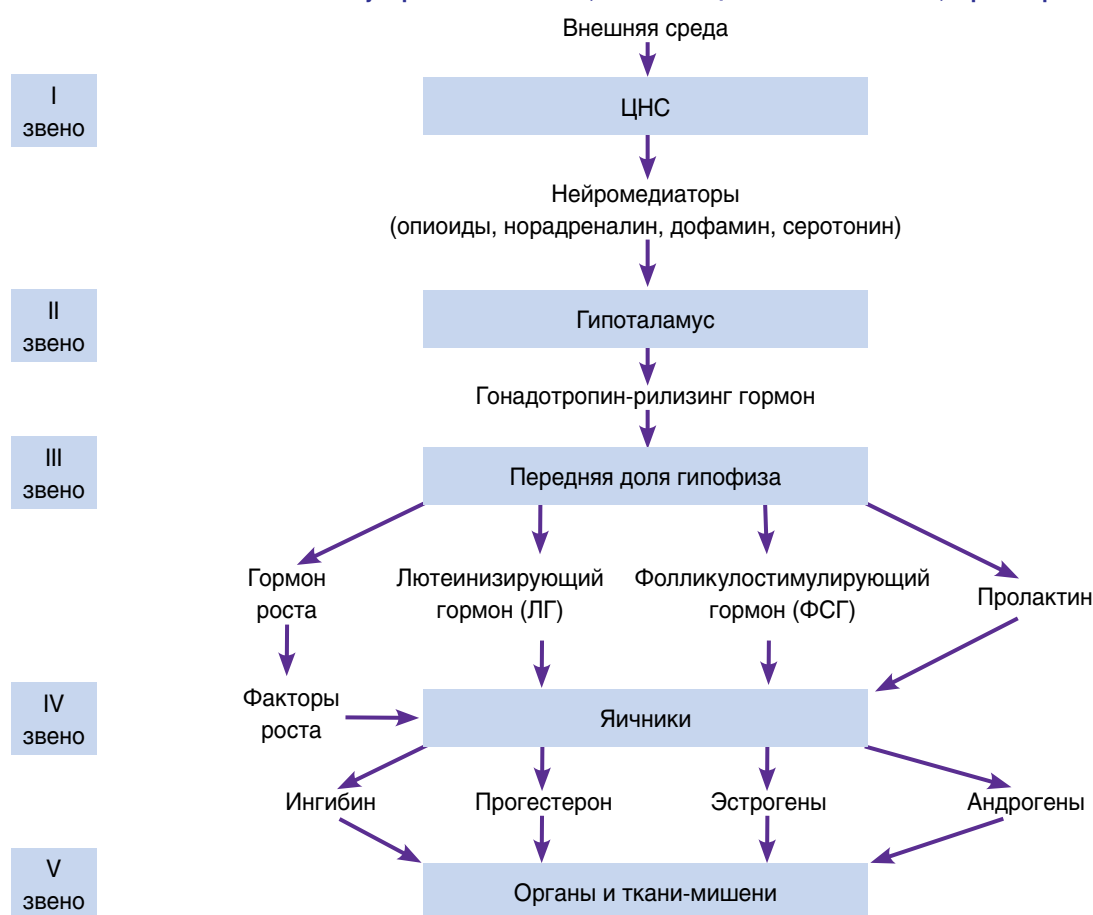
Л.В. Мартынюк, поликлиника № 3 Святошинского района, г. Киев



Многоклеточный организм не может функционировать без системы внутренних коммуникаций, за стабильность которых отвечают как «проводочная» (нервная), так и «беспроводочная» (эндокринная) системы организма (схема 1). Нейроэндокринной системе принадлежит ключевая роль в регуляции фундаментальных процессов жизнедеятельности организма, в т.ч. репродуктивной функции и адаптивных реакций при нарушениях гомеостаза. Таким образом обеспечивается постоянство внутренней среды, о котором с замечательным предвидением писал Клод Бернар примерно 150 лет назад.

Филогенетически пролактин относится к числу наиболее древних гормонов, секретируемых передней долей гипофиза у позвоночных. Известно более 100 различных проявлений его биологического эффекта у различных животных (амфибий, рептилий, птиц, млекопитающих). Впервые (1937) пролактин был выделен из гипофиза овец группой сотрудников под руководством выдающегося ученого White. Однако как отдельный гормон у человека его идентифицировали только в 1970 г. (Lewis et al.). До этого ученые предполагали, что лактоотропную функцию выполняет гормон роста. В 1971 г. в лаборатории, возглавляемой Hwand, было предложено

Схема 1. Сложные молекулярные механизмы, вызывающие клеточный ответ, и роль пролактина в них





использовать радиоиммунологический метод для определения этого гормона. Shome и Parlow (1977) установили последовательность аминокислот в человеческом пролактине.

Пролактин представляет собой полипептид, содержащий 198 аминокислотных остатков. По аминокислотному составу он сходен с гормоном роста и плацентарным лактогеном. Известны четыре изоформы пролактина, обладающие разной молекулярной массой (ММ), происхождение которых связано с различными посттрансляционными модификациями полипептидной цепи (Fideleff Y.L. et al., 2000):

- «малый» пролактин имеет ММ 22 кДа, обладает высокой биологической активностью и способностью связываться с рецепторами; составляет 50-90%;
- «большой» пролактин, ММ которого 50 кДа, составляет 5-25%;
- «большой-большой» пролактин с ММ 100 кДа составляет 9-21%;
- гликолизированная форма пролактина, ММ которого 25 кДа, имеет более высокую лактогенную активность и пониженную иммунореактивность.

В составе ДНК пролактина найден лишь один ген, характерный для общего соматотропного предшественника трех гормонов — пролактина, соматотропного гормона (СТГ) и плацентарного лактогена (Owerbach D. et al., 1981).

Синтез и секреция пролактина происходят в лактотрофах аденогипофиза, составляющих 20% гипофизарных клеток, число которых изменяется с возрастом.

Аденогипофиз (передняя доля) — сложная, многофункциональная железа, которая состоит из:

- соматотропоцитов, вырабатывающих СТГ, который повышает митотическую активность соматических клеток и биосинтез белка;
- лактотропоцитов, синтезирующих непосредственно пролактин, который стимулирует развитие и функционирование молочных желез (МЖ) и желтого тела;
- гонадотропоцитов, вырабатывающих ФСГ, который стимулирует рост фолликулов в яичнике и регулирует стероидогенез, а также ЛГ, отвечающий за овуляцию, образование желтого тела и регуляцию стероидогенеза;
- тиреотропоцитов, синтезирующих тиреотропный гормон (ТТГ), который стимулирует секрецию йодсодержащих гормонов тиреоцитами;
- кортикотропоцитов, продуцирующих адено-кортикотропный гормон (АКТГ), который стимулирует секрецию кортикостероидов в надпочечниках.

Соответственно в средней доле (промежуточной) гипофиза находятся меланотропоциты (вырабатывают меланоцитстимулирующий гормон, регулирующий обмен меланина) и липотропоциты (синтезирующие липотропин, регулирующий жировой обмен).

Задняя доля гипофиза отвечает за активацию вазопрессина или антидиуретического гормона (АДГ) и окситоцина в накопительных тельцах.

Пролактин находится под непосредственным контролем гипоталамуса, и его физиологическая секреция имеет импульсный характер, значительно повышается во время сна, что связано с циркадными биологическими ритмами.

Секрецию пролактина усиливает действие эстрогенов, тиреолиберина, нервных импульсов от сосков и постоянно тормозит гипоталамический гормон дофамин. Во время беременности уровень эстрогенов постоянно повышается и в III триместре становится достаточно высоким, чтобы стимулировать секрецию пролактина. Повышение содержания пролактина в крови необходимо для подготовки МЖ к лактации. Раздражение сосков во время кормления путем нервной регуляции еще больше стимулирует секрецию пролактина (рис.).

Таким образом, на современном этапе развития эндокринологии нам известно достаточно много о пролактине как о гормоне, вырабатываемом клетками передней доли гипофиза (лактотрофами). Он играет исключительно важную роль во многих процессах, происходящих в организме, поскольку:

- увеличивает продукцию сквалена — предшественника холестерина в сальных железах;
- повышает содержание дегидроэпиандростерон-сульфата, ослабляя адренергические взаимодействия в коже и вызывая гипертрихоз;
- ускоряет образование хондроитина сульфата в костях, снижая степень их кальцификации;
- участвует в созревании ткани легких и синтезе сурфактанта;
- стимулирует кардиальные рецепторы, оказывая аритмогенный эффект;
- стимулирует выделение сока поджелудочной железой, увеличивая секрецию желудка и проксимального отдела кишечника, усиливая всасывание Ca^{2+} в кишечнике, слюнных железах;
- участвует в феминизации обмена стероидных гормонов, препятствуя превращению тестостерона в дегидротестостерон;
- воздействует на пролактинзависимые рецепторы в почках, вследствие чего уменьшается секреция Na^+ , K^+ , H_2O , потенцируются эффекты АДГ, альдостерона, изменяется концентрация электролитов в секрете потовых желез, стимулируются синтез и выделение катехоламинов, повышаются концентрация кортикостероидов в крови и артериальное давление;
- активирует синтез 1,25-оксиде Вита в почках, повышая синтез соматомедина в печени и почках;
- ингибирует инсулярный аппарат, повышает скорость липолиза триацилглицеринового депо и активирует синтез жира из углеводов, снижая толерантность к глюкозе и повышая инсулиновый индекс;
- стимулирует синтез белка;

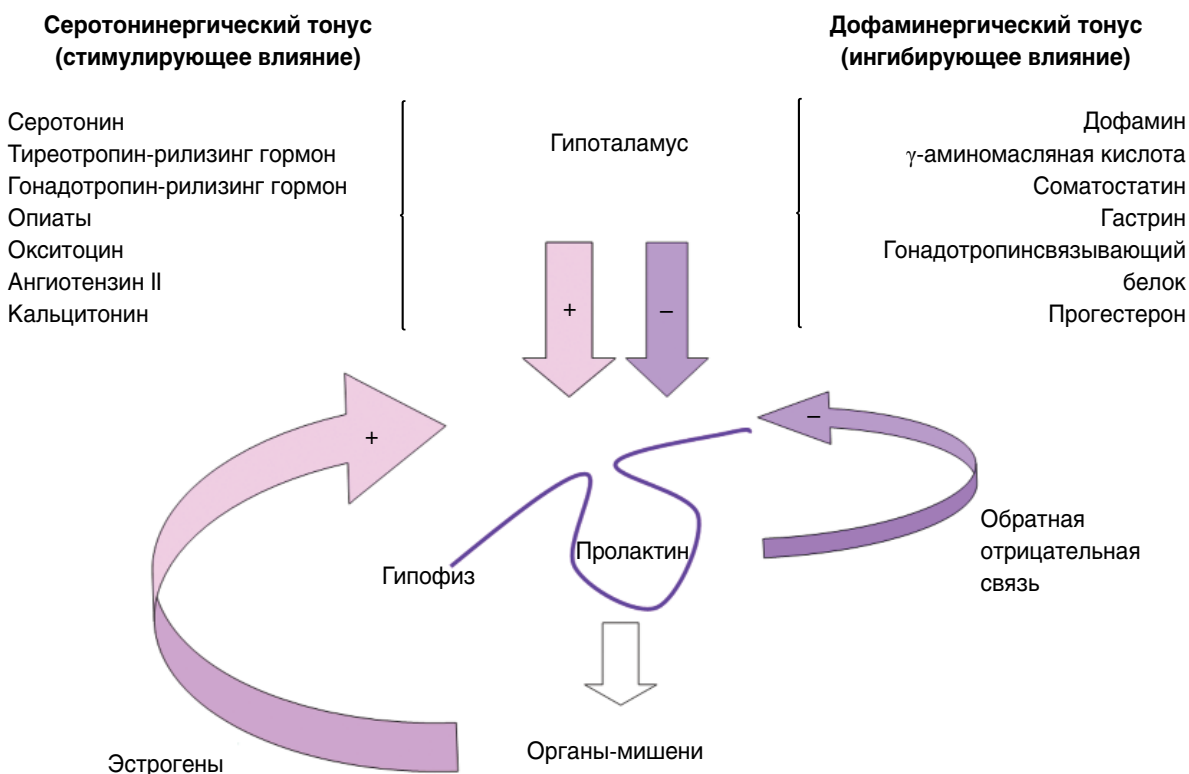


Рисунок. Регуляция секреции пролактина

- усиливает миграцию лейкоцитов, активирует фибробласты;
- ингибирует аэробное окисление, нормализуя активность аденозинтрифосфатсинтазы с резким усилением процесса гликолиза и активизации ферментов, участвующих в нем;
- тормозит функцию щитовидной железы путем нарушения прямой связи между тиреоидными гормонами и обратной – между тироксином и ТТГ;
- изменяет активность ферментов клеток щитовидной железы и, следовательно, ее гормонообразующую функцию при стрессе;
- участвует в формировании долгосрочной памяти;
- стимулирует проявление материнского инстинкта;
- оказывает морфиноподобный эффект;
- активизирует секрецию кальцитонина;
- увеличивает количество рецепторов желтого тела;
- поддерживает существование желтого тела и секрецию прогестерона, опосредованно уменьшая продукцию эстрогенов;
- конкурентно связываясь с рецепторами гонадотропинов, угнетает стероидогенез и понижает чувствительность к ним яичников;
- ингибирует высвобождение рилизинг-фактора ЛГ;
- тормозит образование ФСГ и блокирует спонтанный пик секреции ЛГ;
- нарушает соотношение ЛГ/ФСГ;
- блокирует положительную обратную связь эстрадиола (E_2) с продукцией ЛГ;
- усиливает отрицательное влияние E_2 на выработку ФСГ;

- стимулирует маммогенез, иницируя и поддерживая секрецию молока;
- контролирует образование жировой ткани грудной железы;
- регулирует объем и состав амниотической жидкости.

Имеются данные о пролактинсекретирующей способности клеток плаценты, эндометрия (в лютеиновой фазе) и миометрия, шишковидной железы, МЖ, лимфоцитов при системной красной волчанке, эпителиальных клеток тонкого кишечника и раковых клеток легкого и почек. Также считают, что стимулирующее действие на продукцию пролактина оказывает тиреолиберин. Именно избыток тиреолиберина служит причиной развития гиперпролактинемии, галактореи, аменореи, импотенции и бесплодия, которые иногда наблюдаются у больных первичным гипотиреозом.

Гиперпролактинемия – один из наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, который привлекает внимание ученых с древних времен и до наших дней. Наиболее ранние описания симптомов повышенной секреции пролактина, галактореи у мужчины были отмечены еще в Талмуде. Гипопрولاктинемия встречается редко и служит признаком скрытых гипоталамо-гипофизарных расстройств.

Молекулярный полиморфизм пролактина позволяет объяснить наличие симптомов гиперсекреции без повышения его уровня, определяемого методом радиоиммунного анализа. При различных состояниях биологическая активность пролактина определяется не только его количеством, но и соотношением биологически активного и иммунореактивного пролактина, состоянием рецепторов в органах-мишенях.



Накопленные рядом исследователей клинические и экспериментальные данные показали, что нарушение секреции пролактина и связанный с этим симптомокомплекс возникают как при первичном поражении пролактинсекретирующих структур, так и при других эндокринных и неэндокринных заболеваниях.

Физиологическая гиперпролактинемия наблюдается только во время беременности, когда в крови повышается содержание эстрогенов. Эстрогены действуют на лактотропные клетки аденогипофиза, преодолевая тормозящий эффект дофамина, и стимулируют секрецию большого количества пролактина.

В свою очередь пролактин действует на клетки ацинусов МЖ и стимулирует лактацию. Физиологическая гиперпролактинемия необходима для грудного вскармливания.

Патологическая гиперпролактинемия — это повышенный уровень пролактина в сыворотке крови вне беременности. Согласно материалам группы ВОЗ, она развивается в результате органических или функциональных нарушений в системе гипоталамус-гипофиз и наблюдается при следующих состояниях.

1. Первичные формы (интракраниальные):

- опухоли гипофиза (краниофарингиома, глиома, гранулема), гормонально-активные опухоли (пролактиномы, смешанные пролактин-, АКТГ-секретирующие аденомы гипофиза);
- повреждения ножки гипофиза в результате травмы или при проведении хирургического вмешательства; черепно-мозговые травмы, опухоли, синдром турецкого седла, воздействие объемно-деструктивных или воспалительно-инфильтративных процессов (менингит, энцефалит, туберкулез, сифилис, арахноидит, глиома и др.);
- хроническая внутричерепная гипертензия.

2. Вторичные формы (висцеральные):

- эндокринопатии (первичный гипотиреоз, заболевания надпочечников, болезнь Аддисона, болезнь Иценко — Кушинга, синдром Штейна — Левенталя, акромегалия);
- нейрогенная гиперпролактинемия;
- эктопическая продукция пролактина.

3. Функциональная (идиопатическая) гиперпролактинемия, возникающая в ответ на стресс.

Более редкими причинами развития данного заболевания являются почечная недостаточность, эктопическая продукция пролактина при бронхогенной карциноме, гипернефроме, а также операции, травмы в области грудной клетки.

Гиперпролактинемия развивается также вследствие приема лекарственных препаратов (ятрогенная гиперпролактинемия):

- эстрогенсодержащих препаратов (в т.ч. оральных контрацептивов);
- препаратов, влияющих на секрецию и обмен дофамина (фенотиазины, галоперидол,

метоклопрамид, домперидон, пимозид, сульпирид);

- препаратов, истощающих запасы дофамина в ЦНС (резерпин, α -метилдопа, ингибиторы моноаминоксидаз, опиоиды);
- стимуляторов серотонинергической системы (амфетамины, галлюциногены).

Гиперпролактинемия приводит к нарушениям половой функции. У женщин наблюдаются расстройства менструального цикла (МЦ) (аменорея, олигоменорея, ановуляторные циклы, укорочение лютеиновой фазы, бесплодие). У мужчин снижаются половое влечение и потенция, развиваются олигозооспермия и бесплодие. Все эти нарушения обусловлены тем, что избыток пролактина подавляет импульсную секрецию гонадолиберина.

Галакторея — истечение молока из МЖ, не связанное с беременностью, родами и кормлением, — наблюдается примерно у 70% женщин с гиперпролактинемией. Необходимым условием развития галактореи является повышение уровня пролактина на фоне нормального или повышенного содержания эстрогенов. Истечение жидкости из сосков, напоминающее галакторею, может наблюдаться и при отсутствии гиперпролактинемии.

Чтобы исключить случайное повышение концентрации пролактина и подтвердить патологическую гиперпролактинемию, определение его уровня проводят многократно. Стойкая гиперпролактинемия — это признак нарушения регуляции секреции пролактина. Показания к обследованию многообразны. Уровень пролактина в сыворотке крови рекомендуется определять при нарушениях МЦ и бесплодии у женщин, при импотенции и бесплодии у мужчин. Гиперпролактинемия всегда приводит к яичниковой недостаточности. Избыток пролактина подавляет секрецию гонадолиберина и, следовательно, гонадотропных гормонов. При устранении гиперпролактинемии функция яичников восстанавливается.

Клиника гиперпролактинемического гипогонадизма — это нарушения менструальной функции по типу опсо- или аменореи, выраженная эстрогенная недостаточность, наличие признаков генитального инфантилизма в сочетании с хорошим развитием или гиперплазией МЖ, нередко ожирение. Клинические проявления не всегда характерны, могут быть слабо выражены, однако типичные жалобы в совокупности с бесплодием у женщин (особенно при наличии указаний на травмы головы, аборты, эпизоды галактореи, первичный гипотиреоз в анамнезе) должны вызывать настороженность и являются показанием к обследованию относительно выявления патологии турецкого седла и гиперпролактинемии. Своевременная диагностика очень важна, поскольку только применение специфической терапии может ликвидировать симптомы данного заболевания.

Гиперпролактинемия сочетается с разными эндокринопатиями, в т.ч. и с первичным гипотиреозом.



ТТГ является пролактолиберин, и чувствительность лактотрофов к нему повышена при гипотиреозе. Гипотиреоз может изменять клиническую картину, характерную для гиперпролактинемии (вместо опсо-, аменореи отмечаются меноррагии). Необходимо иметь в виду, что обнаружение единичной патологии не означает выявление причины бесплодия. Нужно обследовать пациентку для определения сочетанных процессов, особенно если их ассоциация часто встречается и этиопатогенетически обоснована. Так, гипотиреоз является показанием для прицельного обследования на наличие гиперпролактинемии.

У женщин с синдромом гиперпролактинемии единственным симптомом заболевания может быть галакторея или сочетание ее с нарушением МЦ, а у мужчин — снижение либидо и потенции, иногда в сочетании с лактореей. Лакторея встречается у 30-80% больных. Степень ее выраженности различна — от выделения из соска одной или обеих грудных желез нескольких капель молока, молозива или молокоподобной жидкости (при надавливании) до спонтанной лакторей. В зависимости от этого лакторея подразделяется на:

- интермиттирующую (непостоянную) ($\pm$);
- одиночные капли при сильном надавливании (+);
- обильное выделение при слабом надавливании (++);
- спонтанное выделение жидкости из МЖ (+++).

Другие клинические симптомы у больных гиперпролактинемией включают: снижение либидо, сухость во влагалище, диспареунию, а также головную боль. Кроме того, данное заболевание может проявляться симптомами остеопороза, даже при отсутствии гипогонадизма.

Галакторея является нормой в случае беременности и родов, а патологическим состоянием — если появляется у небеременной женщины, не связана с лактацией и длится в течение более 5 мес после окончания кормления грудью. Выраженность галакторей не зависит от определяемого уровня пролактина. Она может отсутствовать при выраженной гиперпролактинемии и отмечаться при нормальном уровне пролактина в сыворотке. Это объясняется наличием изоформ пролактина, иммунологически активных, но биологически инертных и наоборот. Поэтому галакторея не является диагностическим критерием гиперпролактинемии и может рассматриваться только в совокупности признаков. Выделение молока может происходить вследствие прикосновений и стимуляции груди или же без видимой причины. Галакторею выявляют у 30-80% женщин с гиперпролактинемией. Гиперпролактинемическая галакторея развивается вследствие наличия как эстрогенов, так и пролактина, уровень которых > 25 мкг/л (> 530 мкЕд/мл) в сыворотке крови.

Согласно теории Г. Селье, стресс (как острый, так и хронический) приводит к напряжению катехолами-

новой медиации в ЦНС. В результате этого усиливается выработка «гормонов борьбы» в надпочечниках. Длительно существующий стресс приводит, с одной стороны, к истощению ресурсов катехоламинов, в т.ч. и дофамина, с другой — к увеличению секреции релизинг-факторов гипоталамусом и тропных гормонов гипофизом по принципу обратной связи.

Диагностика

- Сбор анамнеза и физикальное исследование.
- Отсутствие данных о наличии ятрогенных и других неспецифических причин гиперпролактинемии.
- Исключение симптоматических форм гиперпролактинемического гипогонадизма — синдрома поликистоза яичников, печеночной и почечной недостаточности, нервно-рефлекторных и медикаментозных влияний.
- Определение функционального состояния щитовидной железы.

При подозрении на первичное заболевание гипоталамуса или гипофиза проводят визуализацию и оценивают функцию этих органов при помощи МРТ и КТ. В аксиальной проекции удается хорошо визуализировать гипофиз и гипоталамус и выявить микро- или макроаденому гипофиза и краниофарингиому. Микроаденомы (микропролактиномы) имеют вид небольших (< 10 мм) участков пониженной прозрачности и обычно локализуются в боковых отделах гипофиза. Макроаденомы (макропролактиномы) часто достигают размеров > 10 мм и растут вверх, сдавливая зрительный перекрест; вбок, проникая в пещеристые синусы, или вниз, разрушая дно турецкого седла. Краниофарингиомы вызывают гиперпролактинемию, нарушая транспорт дофамина из гипоталамуса в аденогипофиз. Они представляют собой кистозные обызвествленные объемные образования, расположенные супраселлярно.

Оценка резерва гормонов аденогипофиза. При заболеваниях аденогипофиза (особенно при макропролактиномах) гиперпролактинемия часто сочетается с другими формами дисфункции аденогипофиза, в т.ч. с гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-тиреоидной недостаточностью. В таких случаях с помощью стимуляционных проб оценивают резерв АКТГ и ТТГ и при необходимости начинают заместительную терапию глюкокортикоидами или левотироксином. У пациенток с гиперпролактинемией определяют уровень ЛГ, ФСГ и эстрогенов, поскольку данное заболевание нередко сочетается с синдромом поликистоза яичников. У некоторых больных после нормализации уровня пролактина восстанавливается овуляция. Большинству пациенток показано лечение кломифеном для полного восстановления половой функции. У мужчин с гиперпролактинемией уровень ЛГ, ФСГ и тестостерона может быть нормальным или сниженным. Гиперпролактинемия угнетает функцию гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы, и концентрация тестостерона в



сыворотке крови снижается до характерного для гипогонадизма уровня. Заместительная терапия тестостероном не восстанавливает потенцию у мужчин с гиперпролактинемическим гипогонадизмом. В то же время при нормализации уровня пролактина могут восстановиться функция гипоталамо-гипофизарно-гонадной системы и секреция эндогенного тестостерона. В этом случае можно обойтись без применения андрогенов. Использование тестостерона в схемах лечения оправданно и эффективно только в том случае, если после нормализации уровня пролактина секреция тестостерона остается недостаточной.

В литературе описаны различные функциональные пробы для дифференциальной диагностики гиперпролактинемии и пролактиномы гипофиза. Результаты этих проб трактуются следующим образом: чем выше базальный уровень пролактина и чем слабее реакция на фармакологические пробы, тем более вероятно наличие пролактиномы гипофиза. Следует отметить, что данные пробы утратили свою диагностическую ценность в связи с появлением более совершенных методов компьютерной диагностики.

Проба с тиреолиберином. Препарат вводится в дозе 200–500 мкг. В норме у здоровых женщин уровень пролактина при этом повышается вдвое по сравнению с исходным. При функциональной гиперпролактинемии повышение уровня пролактина незначительное. При аденоме гипофиза проба отрицательная, т.е. концентрация пролактина не изменяется по сравнению с исходными величинами. В настоящее время большинство клиницистов отказалось от применения этой пробы.

Проба с метоклопрамидом (церукалом) — антагонистом дофаминовых рецепторов. При внутривенном введении 10 мг препарата у здоровых женщин уровень пролактина повышается в 7–10 раз через 1–2 ч. При функциональной гиперпролактинемии уровень пролактина повышается незначительно, а при опухоли гипофиза — не изменяется (проба отрицательная).

Проба с бромокриптином — агонистом дофаминовых рецепторов, который тормозит секрецию пролактина. Препарат принимают утром в дозе 5 мг с последующим определением количества пролактина в течение 2 ч. В норме уровень пролактина резко снижается, при функциональной гиперпролактинемии реакция ослаблена, а при аденоме — отсутствует. На практике эта проба используется чаще всего.

Базальная концентрация пролактина в сыворотке, как правило, коррелирует с размерами пролактиномы:

- уровень пролактина > 200 нг/мл характерен для макропролактином;
- при концентрации пролактина < 200 нг/мл наиболее вероятна микропролактинома или идиопатическая гиперпролактинемия. Умеренное увеличение количества пролактина (до 40–85 нг/мл) наблюдается при краниофарингиоме (нарушающей транспорт дофамина из гипоталамуса в аденогипофиз), гипотиреозе, а также лекарственной гиперпролактинемии;

- эпизодическое резкое повышение уровня пролактина в сыворотке (> 200 нг/мл) иногда отмечается и при отсутствии пролактиномы и обусловлено сочетанием двух или более провоцирующих факторов (например, у больных хронической почечной недостаточностью, получающих метоклопрамид).

Нарушения полей зрения. Пролактинома может расти вверх, достигая медиального края зрительного перекреста и вызывая верхнеквадрантную битемпоральную гемианопсию. Краниофарингиомы, сдавливая верхние края зрительного перекреста, вызывают нижнеквадрантную битемпоральную гемианопсию. Дальнейший рост любой опухоли может привести к полной битемпоральной гемианопсии. Для сохранения зрения необходимо устранение избыточного давления на зрительный перекрест.

Дифференциальная диагностика:

- гормонально-неактивные аденомы гипофиза и синдром «пустого» турецкого седла. При гормонально-неактивных аденомах гипофиза уровень пролактина, как правило, повышен лишь умеренно. Кроме того, такие аденомы не уменьшаются на фоне терапии дофаминомиметиками;
- гормонально-активные опухоли гипофиза (соматотропинома, пролактосоматотропинома);
- симптоматическая гиперпролактинемия (при первичном гипотиреозе, употреблении наркотиков и др.);
- макропролактинемия, которую можно выявить с помощью определения уровня макропролактина;
- соматическая патология (почечная недостаточность и др.);
- физиологическая галакторея (может сохраняться до 2–3 лет после рождения ребенка и окончания грудного вскармливания);
- нервно-рефлекторная галакторея и гиперпролактинемия (астеноневротическое расстройство с элементами канцерофобии, при котором пациентки постоянно проверяют наличие отделяемого из МЖ и стимулируют его выработку).

При своевременной диагностике и лечении гиперпролактинемии прогноз благоприятный как для здоровья пациентов, так и для выполнения генеративной функции.

Пациенткам необходимо проводить диспансерное наблюдение, особенно при пролактиномах гипофиза, для профилактики рецидива заболевания. С этой целью рекомендуют раз в год выполнять КТ, осмотр окулиста и два раза в год определять уровень пролактина в крови.

Профилактика представляет определенные трудности в связи с гетерогенностью причин возникновения гиперпролактинемии.

Следует напомнить, что при длительном применении комбинированных оральных контрацептивов необходимо проведение контроля содержания пролактина в крови.



Лечение

Выбор терапии должен быть индивидуальным. Медикаментозное и хирургическое лечение не являются взаимоисключающими методами. В сложных случаях используют оба метода. Медикаментозная терапия агонистами дофамина показана при микро- и макропролактиномах, а также при идиопатическом гиперпролактинемическом гипогонадизме. Хирургическое лечение назначают при макропролактиномах, резистентных к дофаминомиметикам. В настоящее время расширились возможности применения ионизирующего излучения с использованием высоких энергий. Отмечено, что при супервoltage терапии возможно облучение гипофиза более высокими дозами без повреждения здоровых тканей в сравнении с обычной рентгенотерапией. Перспективным является использование излучения протонов, специфически отличающегося от других видов излучения распространением энергии в тканях, что способствует разрушению исключительно опухоли.

После наступления менопаузы самопроизвольная ремиссия гиперпролактинемии наступает у трети пациенток. Нередко ремиссия развивается после родов. При истинных микро- и макропролактиномах терапия дофаминомиметиками эффективна в подавляющем большинстве случаев как в плане уменьшения размеров опухоли, так и для нормализации уровня пролактина и фертильности. Длительные (более 5 лет) ремиссии после прекращения лечения наблюдаются у 5-10% больных. Основное преимущество медикаментозной терапии – неинвазивность метода лечения. Недостатками такой терапии являются продолжительный курс лечения, относительно высокая его стоимость, побочные явления. Нередко при прекращении приема препарата уровень пролактина повышается. Если у пациентки он остается в норме в течение 6 мес, лечение может быть приостановлено. В некоторых случаях при нормализации уровня пролактина врач может прекратить лечение или предложить проходить повторные курсы терапии каждые два года. Иногда после медикаментозного лечения размеры пролактиномы уменьшаются настолько, что хирургическое вмешательство может не понадобиться.

Усовершенствование щадящих методов хирургического лечения позволило производить селективное удаление аденомы без нарушения в дальнейшем секреции других тропных гормонов гипофиза. При больших размерах опухоли рекомендуется проведение предоперационной терапии агонистами дофамина, что делает аденому операбельной. Учитывая частые рецидивы опухоли, в послеоперационном периоде рекомендуется длительная медикаментозная терапия. Положительным эффектом хирургического лечения считают нормализацию уровня пролактина уже через 2 ч после операции и наступление овуляции в течение 40 дней. Частота наступления беременности после хирургического вмешательства составляет примерно 40%. Следует отметить,

что беременность должна протекать под контролем специалистов, поскольку существует риск рецидива аденомы.

Влияние алкалоида спорыньи эрготоксина на лютеотропную функцию гипофиза было показано в экспериментах Skelesnyak (1954), однако дофаминергические механизмы этого явления были подробно изучены Fluckiger и Hokfelt только в 1970 г.

I поколение агонистов дофамина – эргот и его производные:

- лизергиновая кислота – бромокриптин (парлодел, роналин), метисергид;
- клавин – перголид, метерголин;
- аминокэрготин – лизурид, тергурид, месулергин.

Из препаратов этой группы в основном применяют бромокриптин.

II поколение – это неэрготсодержащие дофаминомиметические средства – хиноголид (квиноголид) из группы октабензохолинов; они не представлены в Украине.

III поколение – дериват эрголина каберголин обладает селективным действием в отношении дофаминовых D_2 -рецепторов. Каберголин является высокоселективным (избирательно действует на D_2 -рецепторы лактотропов гипофиза), мощным и пролонгированным ингибитором секреции пролактина (схема 2). По данным литературы, каберголин эффективен у 90% пациенток, резистентных к лечению бромокриптином, и у 70% – к лечению квиноголидом (норпролаком) (Delgrange E. et al., 1996; Colao A. et al., 1997, 1998).

Схема 2. Дофамин и каберголин в регуляции синтеза пролактина



Показания к назначению каберголина в гинекологии:

- женское бесплодие, обусловленное или сочетающееся с гиперпролактинемией, а также не связанное с ней (синдром поликистоза яичников, ановуляторные циклы [каберголин применяют в качестве вспомогательной терапии вместе с антиэстрогенами]);
- нарушения МЦ, возникшие вследствие гиперпролактинемии или сочетающиеся с ней, в т.ч. олиго- и аменорея с галактореей и без нее, недостаточность лютеиновой фазы МЦ;



- состояния, при которых требуется предупреждение, уменьшение или прекращение лактации по медицинским показаниям;
- некоторые заболевания МЖ (масталгия при предменструальном синдроме, доброкачественные узловые или кистозные изменения).

Побочными эффектами от приема каберголина являются тошнота и головокружение. В сравнении с бромокриптином они отмечаются реже и менее выражены. Как и в случае применения бромокриптина, побочных реакций от приема данного препарата можно избежать при постепенном начале лечения. Многие эндокринологи назначают каберголин, если бромокриптин просто не переносится организмом. В случае возникновения побочных эффектов при повышении дозы следует вернуться к прежней эффективной дозе.

До недавнего времени каберголин использовали у пациентов с проблемами сердечного клапана.

Заболевания, обусловленные гиперпролактинемией или сочетающиеся с ней:

- микро- и макроаденомы гипофиза, продуцирующие пролактин (пролактиномы). Лечение проводят: перед удалением опухоли — для уменьшения ее объема и для облегчения проведения операции; после хирургического вмешательства — в случае сохранения повышенной концентрации пролактина в плазме крови; без хирургического вмешательства;
- гинекомастия, патология грудных желез у мужчин;
- патология полового развития;
- остеопороз;
- болезнь Паркинсона;
- акромегалия.

На современном этапе развития фармацевтического рынка Украины в арсенале врачей появились новые лекарственные средства, в состав которых входит каберголин — агонист D_2 -дофаминовых рецепторов, высокоселективный и пролонгированный ингибитор секреции пролактина. Эти препараты предназначены для лечения гиперпролактинемических состояний, а также для подавления и/или предотвращения лактации.

Каберголин показал свою эффективность и при лечении пациентов, у которых гиперпролактинемия была обусловлена опухолью аденогипофиза — пролактиномой. У таких больных при использовании каберголина размеры опухоли уменьшались более чем на 50% от ее первоначального размера.

Литература

1. Бурдина Л.М. Лечение заболеваний молочных желез и сопутствующих нарушений менструальной функции мастодиномом / Бурдина Л.М. // Лечащий врач. — 1999. — № 8. — С. 11-12.

2. Вихляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Вихляева Е.М. — М.: МИА, 2000. — 765 с.

3. Гилязутдинов И.А. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве / Гилязутдинов И.А., Гилязутдинова З.Ш. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 415 с.

4. Дисгормональні гіперплазії молочних залоз (мастопатії): комплексна терапія з використанням системної ензимотерапії: методичні рекомендації / В.І. Тарутінов, Н.В. Рось та ін. — К., 2001. — С. 16-19.

5. Йен С.С.К. Репродуктивная эндокринология / Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. — М.: Медицина, 1998. — Т. 1. — 701 с.

6. Кеттайл В.М. Патофизиология эндокринной системы / Кеттайл В.М., Арки Р.А. — СПб.: Невский Диалект, 2001. — 335 с.

7. Кузьменко В.В. Психологические методы количественной оценки боли / Кузьменко В.В., Фокин В.А. // Советская медицина. — 1986. — № 10. — С. 44-48.

8. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. — М.: МИА, 2001. — 247 с.

9. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология / Серов В.Н., Прилепская В.Н., Овсянникова Т.В. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 520 с.

10. Сметник В.П. Руководство по климактерию / Сметник В.П., Кулаков В.И. — М., 2001. — С. 265-284.

11. Татарчук Т.Ф. Опыт применения Мастодиона Н для профилактики мастодинии при применении ЗГТ / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Ефименко О.А. // Здоровье женщины. — 2001. — № 3(7). — С. 5-8.

12. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Под ред. Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольского. — К.: Заповіт, 2003. — Ч. 1. — 303 с.

13. Breckwoldt M. New treatment option for hyperprolactinaemic disorders / Breckwoldt M. et al. // XI Annual Meeting of the European Society of Human Reproduction and Embryology. — 1995. — Hamburg. — 24 s.

14. Eskin B.A. Breast disease for primary care / Eskin B.A., Asbell S.O., Lori Jardines // Physcians. — 1999, Parthenon Publishing Group. — 172 p.

15. Fluckiger E. Prolactin: physiology, clinical findings / Fluckiger E., Del Pozo E., von Werden K. — Berlin: Springer-Verlag, 1982. — P. 224-249.

16. Russo J., Russo I.H. The progress in the management of the menopause / Ed. B.G. Wren. — The Parthenon Publish., 1996. — P. 184-193.

17. Wren Barry G. Progress in the Management of the Menopause / Wren Barry G. — Parthenon Publishing Group, 1997. — P. 475.



Особенности выбора пероральной гормональной контрацепции*

В.В. Яглов, к.мед.н., эксперт ФГУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздравсоцразвития РФ

Предупреждение нежеланной беременности и, как следствие, снижение частоты искусственных абортов является важнейшей составляющей в сохранении репродуктивного здоровья женщины, ее социальной адаптации и защищенности, способствует улучшению качества жизни, укреплению семьи. Очевидно, что решение такой задачи требует существенной социально-экономической поддержки и совершенствования оказания медицинской помощи. Кроме того, это подразумевает не только высокий уровень информированности о вреде аборта, но и необходимость широкого применения современных методов контрацепции, в т.ч. гормональных лекарственных средств, обладающих помимо контрацептивного действия рядом сопутствующих положительных терапевтических эффектов. Более чем полувековое успешное использование гормональных контрацептивов (ГК) подтверждает безопасность, эффективность и достаточно высокую приемлемость вышеуказанной группы препаратов в разных лекарственных формах (таблетки, драже, имплантаты, растворы для инъекций, накожные пластыри, вагинальные кольца) при условии их применения в строгом соответствии с утвержденными инструкциями.

Наиболее широкое распространение в мире получили таблетированные пероральные контрацептивы: комбинированные, включающие эстрогенный и прогестагенный компоненты, а также содержащие только прогестаген. Индекс Перля — показатель, отражающий частоту наступления беременности у 100 женщин репродуктивного возраста в течение 1 года при применении того или иного метода контрацепции — для большинства ГК варьирует от 0,03 до 0,5. Важнейшими преимуществами гормональной контрацепции являются обратимость эффекта (наступление планируемой беременности в ближайшие несколько месяцев после отмены препарата) и положительное действие, а нередко и последствие гормональной контрацепции на костную ткань, молочные железы (МЖ), менструальный цикл, поведенческие реакции и другие функции женского организма.

О критериях приемлемости контрацептивов

В интересах стандартизации и повышения безопасности применения гормональных препаратов с целью контрацепции ВОЗ были разработаны и представлены Медицинские критерии приемлемости для использования методов контрацепции. Последняя, 4-я их редакция (2009) составлена с

учетом уже известных положений, основанных на результатах новых клинических и эпидемиологических исследований, включающих:

- доказательные факты и данные, полученные при применении контрацептивов у здоровых женщин;
- доказательные факты и результаты, полученные в ходе клинических исследований/наблюдений при различных заболеваниях/состояниях женщины;
- результаты и теоретические обоснования, полученные при доклинических исследованиях *in vitro* и/или на животных.

Согласно Медицинским критериям приемлемости для использования методов контрацепции, имеются четыре категории, определяющие безопасность применения контрацептивов и помогающие практикующему врачу в выборе оптимального способа предохранения от нежеланной беременности для каждой конкретной женщины (пары).

Назначение комбинированных оральных контрацептивов (КОК): критерии ВОЗ

- *Категория 1* — состояния, при которых отсутствуют противопоказания к применению метода контрацепции.
- *Категория 2* — состояния, при которых ожидаемая польза от применения данного метода контрацепции в целом превышает теоретические или доказанные риски.
- *Категория 3* — состояния, при которых теоретические или доказанные риски в целом превосходят ожидаемую пользу от применения данного метода контрацепции.
- *Категория 4* — состояния, при которых применение метода контрацепции абсолютно противопоказано.

Так, например, в соответствии с приведенными критериями у нуждающихся в контрацепции женщин с множественными факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, артериальной гипертензией, патологией клапанов сердца, мигренью и некоторыми другими соматическими заболеваниями/состояниями использование комбинированных ГК может негативно повлиять на их здоровье. Поэтому таким пациенткам следует отдавать предпочтение ГК, не содержащим эстрогены.

* Гинекология, 2011, т. 13, № 5; Рациональная фармакотерапия.



Потенциальные риски эстрогенсодержащих препаратов

Особую озабоченность у практикующих врачей и исследователей вызывает наличие прямой связи между приемом эстрогенсодержащих препаратов и развитием венозных тромбозов, более выраженной у курящих женщин старше 35 лет. Согласно данным литературы, прием эстрогенсодержащих лекарственных препаратов пациентками с нарушениями системы гемостаза повышает риск возникновения у них тромбоза в несколько раз. Кроме того, доказан повышенный риск развития тромбоза и у лиц с избыточной массой тела (индекс массы тела > 30). Согласно данным Минздравсоцразвития РФ, в стране в 2004 г. почти у четверти взрослого населения были зарегистрированы заболевания сердечно-сосудистой системы, а каждый двадцатый человек страдал патологией эндокринной системы, расстройствами питания и нарушениями обмена веществ. При этом 30% (!) женщин репродуктивного возраста курили.

Важно отметить, что эстрогены, входящие в состав ГК, негативно влияют на количество грудного молока у кормящих женщин, уменьшают продолжительность лактации. Следует помнить и о эстроген-зависимых побочных эффектах, таких как тошнота, головная боль, нагрубание МЖ, отеки, изменения настроения и т.д., снижающих приемлемость ГК.

Таким образом, возможность назначения эстрогенсодержащих контрацептивов может быть оправданна только после тщательной оценки соотношения польза/риск. Риск побочных эффектов значительно повышается при применении комбинированных ГК в следующих случаях:

- при наличии в анамнезе эстрогензависимых нежелательных эффектов на фоне приема эстрогенов;
- у лиц старшего репродуктивного возраста, при ожирении, курении;
- у пациенток с артериальной гипертензией, тромбофилией, мигренью, при длительной иммобилизации, в т.ч. после обширных хирургических вмешательств; при эндокринных и некоторых других состояниях/заболеваниях, грудном вскармливании.

Становится очевидным, что наличие чисто прогестагенных контрацептивов без эстрогенного компонента позволяет расширить возможности использования гормональной контрацепции. В этой связи отмечается заметный интерес фирм-производителей к еще более тщательному изучению уже имеющихся на рынке прогестагенов и поиску новых лекарственных форм гормональных средств с целью повышения приемлемости и безопасности контрацепции. В качестве примера остановимся на прогестагене нового поколения — дезогестреле, который является производным левоноргестрела, синтезированного в 60-х годах прошлого века.

Дезогестрел

Дезогестрел, впервые полученный в 70-х годах в лабораториях компании «Н.В. Органон», хорошо

изучен и в настоящее время применяется в различных лекарственных формах как в сочетании с эстрадиолом, так и без такового. Многочисленными исследованиями доказано, что по своим токсическим и фармакологическим свойствам он не отличается от других ранее синтезированных прогестагенов, включая левоноргестрел и линестрелол, а по некоторым характеристикам даже превосходит их.

Подавляющее большинство доклинических исследований дезогестрела было проведено в 70-80-х годах. Дезогестрел (13-этил-11-метил-18,19-динор-17 α -прегн-4-ен-20-ин-17-ол) относится к 3-му поколению гестагенов, имеет хорошо изученные токсико-фармакологические параметры и фармакологический профиль, характеризуется высоким сродством к рецепторам прогестерона, незначительным воздействием на липидный спектр крови, минимальной андрогенной активностью и не оказывает заметного влияния на массу тела.

Установлено, что *in vivo* дезогестрел быстро и полностью метаболизируется в печени и стенке кишечника, превращаясь в биологически активный метаболит этоноргестрел (3-кетодезогестрел) с низкой андрогенной активностью и без эстрогенных эффектов. В крови этоноргестрел в значительной степени связывается с белками сыворотки (альбумином и глобулином, связывающим половые гормоны). Многократное дозирование не влияет на всасывание, распределение и выведение этого прогестагена. Расчетная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 3-4 дня. Согласно литературным источникам, дезогестрел, вводимый лабораторным животным однократно в высоких дозах, не оказывал заметного токсического воздействия. Большинство нежелательных эффектов были связаны с продолжительным применением дезогестрела и выражались в основном в виде ациклических кровянистых выделений, нагрубания МЖ, увеличения массы тела. Токсическое действие на репродуктивную систему проявлялось в изменении фертильности и фетотоксичности. Свидетельства канцерогенности дезогестрела в предлагаемой дозе и рекомендуемом режиме отсутствуют. Таким образом, имеющиеся в литературе сведения по доклиническому изучению дезогестрела в дозах, эквивалентных рекомендуемым для применения в клинической практике, позволяют считать его безопасным при назначении женщинам репродуктивного возраста с целью контрацепции.

Основным механизмом контрацептивного действия дезогестрела является предотвращение овуляции за счет подавления обратной связи гипоталамо-гипофизарной оси. Снижая частоту выброса гонадотропин-рилизинг гормона, дезогестрел тем самым предотвращает овуляцию.

Первые дезогестрелсодержащие комбинированные пероральные ГК в Европе были зарегистрированы в 1980 г. Оригинальный ГК для перорального применения, содержащий в качестве активного вещества только дезогестрел в дозе 75 мкг, был



Рихтер Гедеон

Основано в 1901 году

ЛАКТИНЕТ®

дезогестрел 0,075 мг

Контрацепция без эстрогенов

- без эстрогенов
- без подавления лактации*
- индекс Перля 0,4
сопоставим с индексом
для КОК*



Представительство «Рихтер Гедеон Нрт» в Украине
01054, г. Киев, ул. Тургеневская, 17 б, тел.: (044) 492 99 19, (044) 492 99 11, тел./факс: (044) 492 99 10
www.richter.com.ua

Р. п. МЗ Украины: UA/9036/01/01 от 22.10.2008 г.

* Инструкция по медицинскому применению препарата Лактинет®.



зарегистрирован и поступил в продажу в 1998 г. За более чем 10-летний период чисто гестагенные пероральные ГК, содержащие дезогестрел в дозе 75 мкг, зарегистрированы более чем в 60 странах, в т.ч. в странах Евросоюза и России, их профиль безопасности хорошо изучен.

Прогестагенный контрацептив Лактинет

В августе 2007 г. зарегистрирован первый генерик — лекарственный препарат Лактинет (Azalia) производства компании «Гедеон Рихтер» (Венгрия). Лекарственная форма — таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,075 мг (блистеры). Появление этого препарата позволило существенно увеличить доступность чисто прогестагенного контрацептива за счет снижения его стоимости. В проведенном компанией исследовании биоэквивалентности Лактинета в сравнении с препаратом-инноватором (Чарозетта) производства компании «Н.В. Органон» (Нидерланды) подтверждена биоэквивалентность препаратов и не выявлено значимых принципиальных отличий. Анализ полученных результатов свидетельствует о возможности применения лекарственного средства Лактинет по утвержденным показаниям. К настоящему времени Лактинет зарегистрирован и присутствует на фармрынках более чем десяти стран Евросоюза и СНГ (Дания, Чехия, Эстония, Литва, Латвия, Словакия, Польша, Россия и др.).

В отличие от мини-пили при использовании Лактинета «правило пропущенной таблетки» составляет не 3, а 12 ч, как при приеме КОК. Контрацептивный эффект Лактинета сохраняется до 36 ч, при этом отсутствует необходимость в дополнительных методах предупреждения беременности. Начинать применение Лактинета следует с 1-5-го дня менструального цикла. В сомнительных случаях необходимо исключить беременность. Прием препарата осуществляется в непрерывном режиме.

Гормональный пероральный контрацептив Лактинет обладает рядом неконтрацептивных позитивных эффектов. Подавляя активность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, препарат угнетает циклическую функцию яичников и секрецию эстрадиола. Непрерывный режим предотвращает повышение секреции эстрогенов, характерное для 7-дневного перерыва при использовании КОК. У женщин, нуждающихся в контрацепции, он может применяться при аменорее, овуляторной боли, воспалительных заболеваниях органов малого таза, анемии, генитальном эндометриозе и др. После хирургического удаления очагов эндометриоза и краткосрочного курса с использованием агонистов гонадотропин-рилизинг гормона женщинам, не планирующим беременность, может быть рекомендован Лактинет для контрацепции и одновременной профилактики рецидивов этой патологии. Дезогестрел эффективно подавляет пролиферативные изменения в эндометрии, вплоть до его атрофии, как минимум у каждой третьей пациентки. Доказано также, что продолжительное применение прогестагенов снижает риск развития рака яичников и рака эндометрия.

Следует помнить, что прогестины уменьшают количество эстрогенных рецепторов во всех тканях (down-regulation), а также могут изменять активность цитохром P₄₅₀-зависимых ферментов печени, что сказывается на активности всех метаболических процессов в организме. В этой связи с частотой проявления не выше 1 на 100 женщин, использующих ГК, вероятны следующие побочные эффекты: ациклические кровянистые выделения, акне, изменения настроения, болезненность МЖ, тошнота, увеличение массы тела. Очевидно, что регулярные медицинские осмотры помогают нивелировать побочные действия препарата.

Таким образом, обоснованный и своевременный подбор метода контрацепции с учетом профиля его безопасности позволяет избежать наступления нежеланной беременности и снизить частоту абортов. Фармакологические свойства современных ГК предполагают их широкое применение, в т.ч. и для коррекции/терапии других гормональнозависимых состояний/заболеваний, включая экстрагенитальную патологию. Наличие на фармацевтическом рынке ГК без эстрогенного компонента как оригинальных, так и генерических с доказанной биоэквивалентностью позволяет охватить контрацепцией, обладающей сопутствующими терапевтическими свойствами, значительно большее число женщин. В частности, это касается пациенток с противопоказаниями или нежеланием принимать эстрогены, а также женщин в послеродовом периоде и кормящих грудью.

Очевидно, исследования по оптимизации применения зарегистрированных ГК и разработка новых прогестагенов будут продолжены.

Литература

1. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. — М.: МЕДпресс-информ, 2010.
2. Критерии приемлемости использования методов контрацепции. — ВОЗ, 2009.
3. WHO. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th edition. Geneva 2009.
4. Rice C.F., Killick S.R., Dieben T., Coelingh Bennink H. A comparison of the inhibition of ovulation achieved by desogestrel 75 mcg and levonorgestrel 30 mcg daily // Hum Reprod 1999; 14: 982-5.
5. Winkler U.H., Howie H., Buehler K. et al. A randomized controlled double-blind study of the effects on hemostasis of two progestogen-only pills containing 75 mcg desogestrel and 30 mcg levonorgestrel // Contraception 1998; 57: 385-92.
6. Barkfeldt J., Virkkunen A., Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 mcg/day) or levonorgestrel (30 mcg/day) on lipid metabolism // Contraception 2001; 64 (5): 295-300.
7. Kivela A., Ruuskanen M., Aegren U., Dieben T. The effects of two progestogen-only pills containing either desogestrel (75 mcg/day) or levonorgestrel (30 mcg/day) on carbohydrate metabolism and adrenal and thyroid function // Eur J Contracept Reprod Health Care 2001; 6: 71-7.





Ведение женщин с кровотечениями, использующих гормональные контрацептивы

Предлагаем вашему вниманию руководство, разработанное специалистами отделения клинической эффективности факультета репродуктивного здоровья и планирования семьи Королевского колледжа акушеров и гинекологов (Великобритания, 2009). Ниже представлены основанные на доказательной базе (приложение) рекомендации по ведению женщин с внеплановыми кровотечениями, возникшими на фоне применения гормональных контрацептивов (ГК) – комбинированных оральных контрацептивов (КОК), трансдермального пластыря, прогестагенсодержащих таблеток (мини-пили), инъекционных контрацептивов, имплантатов или внутриматочных систем (ВМС).

Применяющийся в данном руководстве термин «внеплановое кровотечение» включает кровотечения прорыва, кровомазание, длительные или часто возникающие кровотечения (табл. 1).

У многих женщин внеплановые кровотечения вызваны непосредственно приемом ГК, и их вид, длительность и вероятность развития зависят от вида используемых контрацептивов (табл. 2). Тактика ведения пациенток с внеплановым кровотечением, возникшим в первые месяцы (3–6 мес) после начала применения нового контрацептивного метода, от-

личается от таковой для женщины, у которой внеплановые кровотечения продолжают длительный период времени, а также от тактики ведения пациенток с изменившимся характером кровотечений. Сбор анамнеза позволяет наиболее точно выявить причины кровотечения (табл. 3), определить тактику обследования и лечения. К счастью, рак эндометрия как причина кровотечений у лиц фертильного возраста, применяющих ГК и не имеющих факторов риска его развития (ожирение, синдром поликистоза яичников, применение тамоксифена или эстрогенной терапии), встречается очень редко. Также у данной категории женщин достаточно редко выявляется рак шейки матки, в особенности у тех, кто регулярно проходит скрининг на эту патологию.

Тактика ведения пациенток подбирается для каждой из них индивидуально. Представленная в руководстве схема ведения больных не является строгим стандартом, и поэтому следует учитывать индивидуальные особенности клинического течения, результаты исследований и мнение смежных специалистов.

Этиопатогенез

В течение нормального менструального цикла (МЦ) половые гормоны эстрадиол и прогестерон воздействуют на эндометрий, что выражается характерными

Таблица 1. Клинически значимые виды кровотечений у женщин 15–44 лет

Вид кровотечения	Характеристика
Плановые кровотечения	Менструация или регулярные кровотечения отмены при приеме комбинированных ГК (КГК), требующие использования специальных средств гигиены (прокладок)
Внеплановые кровотечения	
• частые	Более 5 эпизодов кровотечений*
• продолжительные	Один или больше эпизодов кровотечений длительностью ≥ 14 дней в течение одного учетного периода
• нерегулярные	От 3 до 5 эпизодов кровотечений с менее чем 3 интервалами (длительностью ≥ 14 дней) между ними
• кровомазания	Чаще всего не требуют применения средств гигиены
• кровотечения прорыва	Внеплановые кровотечения у женщин, применяющих ГК

*Понятие эпизодов кровотечений (в течение учетных периодов) применяется для описания характера кровотечений. За первый учетный период принимается тот, который начинается в первый день применения метода контрацепции и длится как минимум 90 дней.



Таблица 2. Ожидаемый характер кровотечения после начала приема и при длительном применении ГК

Метод контрацепции	Характер кровотечения в первые 3 мес	Характер кровотечения при более длительном сроке
КГК (таблетки, пластырь, влагалищное кольцо)	Приблизительно у 20% женщин, применяющих КОК, наблюдаются нерегулярные кровотечения. Не выявлено значимых отличий между таблетками и пластырем	Как правило, нерегулярные кровотечения прекращаются. Активность яичников эффективно подавляется
Прогестинсодержащие контрацептивы: • мини-пили	У трети пациенток изменяется характер кровотечения, а у одной из 10 – наблюдаются частые кровотечения	Со временем кровотечения могут продолжаться вследствие недостаточного подавления активности яичников. Приблизительно у 10-15% женщин наблюдается аменорея, у 50% пациенток отмечены регулярные кровотечения, у 30-40% – нерегулярные
• инъекции прогестерона	Характерны изменения кровотечений (незначительное, обильное или длительное кровотечение, кровомазание). Почти у 35% женщин наступает аменорея на протяжении первых 3 мес	У 70% женщин аменорея длится в течение года
• прогестероновые имплантаты	Наблюдаются изменения характера кровотечений	Через 6 мес применения в 30% случаев кровотечения становятся редкими, в 10-20% – более длительными. Согласно Руководству по длительно действующей обратимой контрацепции Национального института здоровья и клинического совершенствования Великобритании (National Institute for Health and Clinical Excellence [NICE], 2005), у 20% женщин наблюдается аменорея, а у 50% – кровотечения становятся редкими, частыми или длительными и со временем не прекращаются
• левоноргестрелвысвобождающая ВМС (ЛНГ-ВМС)	В первые 6 мес характерны нерегулярные, незначительные или обильные кровотечения	В первый год у 65% женщин развивается аменорея или скудные кровотечения. В 90% случаев уменьшение менструальной кровопотери происходит в течение первых 12 мес

Таблица 3. Этапы сбора клинического анамнеза у женщин с внеплановыми кровотечениями на фоне применения ГК

Оцениваемые параметры
• Субъективная оценка кровотечения пациенткой • Вид применяемого метода контрацепции, длительность его использования* • Правильность применения контрацептива (например, имел ли место пропуск приема препарата) • Прием лекарственных препаратов, которые могут повлиять на действие контрацептивов. Также необходимо определить наличие заболеваний, при которых может измениться абсорбция ГК • Результаты скрининговых исследований шейки матки • Оценка риска инфекций, передающихся половым путем (ИППП) (возраст пациентки до 25 лет; наличие у женщины нового полового партнера, двух и более партнеров в течение последнего года) • Описание характера кровотечений до назначения ГК, на момент начала применения контрацептива, а также в данное время • Наличие других симптомов, указывающих на возможность кровотечений вследствие других причин (например жалобы на боль в животе или тазу, посткоитальные кровотечения, диспареуния) • Исключить возможную беременность

*При применении чисто прогестиновых ГК внеплановые кровотечения возникают чаще, чем при приеме КОК. При этом кровотечения на фоне чисто прогестиновых таблеток реже прекращаются со временем по сравнению с таковыми на фоне инъекций прогестинов.



гистологическими изменениями. Эстрадиол действует в течение фолликулярной фазы МЦ и отвечает за пролиферацию эндометрия, а прогестерон оказывает влияние в лютеиновую фазу и обуславливает его секреторную трансформацию. Если беременность не наступает, уровень эстрогенов (эстрадиола) и прогестерона снижается, и происходит менструальное кровотечение.

Половые гормоны, поступающие в организм при приеме ГК, оказывают выраженное влияние на гистологические изменения в эндометрии. Характер ответных изменений эндометрия будет зависеть от концентрации собственных циркулирующих половых стероидов и следующих параметров: вид, доза, способ введения, режим назначения, длительность применения ГК. Механизм возникновения внепланового кровотечения на фоне приема ГК до конца не ясен. Имеются данные, свидетельствующие о том, что в результате использования ГК в эндометрии происходит разрыв поверхностных кровеносных сосудов, а это представляет собой проблему, которой сложно избежать. Кроме того, в процессе возникновения внеплановых кровотечений также вероятнее всего играют роль местные изменения ответа эндометрия на половые гормоны, структурные особенности, кровоснабжение ткани и местные ангиогенные факторы. Сегодня способов, позволяющих длительно контролировать внеплановые кровотечения, не существует. Поэтому для понимания механизма их развития нужны дополнительные исследования.

Ожидаемые кровотечения при использовании ГК

Предварительное обсуждение с пациенткой вероятности развития внеплановых кровотечений может снизить опасения по поводу приема ГК и способ-

ствовать длительному и регулярному применению этого способа контрацепции. Если возникшее кровотечение не соответствует ожидаемому, которое свойственно для того или иного вида ГК (табл. 2), пациентку нужно обследовать и при необходимости назначить лечение.

Перед назначением ГК женщину следует проконсультировать о возможном характере кровотечений как в начале приема препарата, так и в долгосрочной перспективе (GPP).

Медицинские критерии приемлемости использования контрацептивов (UK Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use, UKMEC) содержат рекомендации по безопасному применению контрацепции. Данные относительно приема ГК женщинами, у которых возникают влагалищные кровотечения, указаны в таблице 4.

Тактика ведения пациенток с внеплановыми кровотечениями

К каждой женщине с внеплановым кровотечением, возникшим на фоне приема ГК, следует применять индивидуальный подход. Принятие решения об осмотре, исследовании и/или лечении зависит от клинической картины у каждой отдельно взятой пациентки (табл. 3). При наличии внепланового кровотечения у женщины, применяющей ГК, врач должен:

- выяснить клинический анамнез;
- исключить наличие ИППП;
- проверить данные цитологического скрининга шейки матки;
- оценить необходимость проведения тестов на беременность.

Таблица 4. Медицинские критерии приемлемости использования контрацептивов (UKMEC*) у женщин с различным характером влагалищных кровотечений

Характер влагалищного кровотечения	ГК	Прогестиновые			
		Таблетки	Инъекции	Имплантаты	ЛНГ-ВМС
Нерегулярные кровотечения без обильной кровопотери	1	2	2	2	1
Обильные или длительные кровотечения (в т.ч. регулярные или нерегулярные)	1	2	2	2	В начале** – 1 При продолжении*** – 2
Влагалищные кровотечения невыясненной этиологии (подозрение на тяжелую патологию) перед обследованием	2	2	3	3	В начале – 4 При продолжении – 2

*UKMEC 1 – состояния, при которых ограничения для применения ГК отсутствуют. UKMEC 2 – потенциальная польза от приема ГК превышает его теоретические или доказанные риски. UKMEC 3 – теоретические или доказанные риски применения данных контрацептивов превышают преимущества. Их назначение женщине с категорией UKMEC 3 требует консультации специалиста по контрацепции, поскольку применение ГК в таких случаях не всегда допустимо (если только невозможно использовать другие методы контрацепции). UKMEC 4 – состояния, при которых применение данного метода контрацепции представляет неприемлемый риск для здоровья.

**Начало применения контрацептива пациенткой, страдающей определенным заболеванием.

***Продолжение использования применяемого ранее контрацептивного метода пациенткой, у которой развилось новое заболевание.



Сбор клинического анамнеза позволяет исключить некоторые возможные причины возникновения кровотечения. От него зависит потребность в проведении осмотра и последующего обследования пациентки. Особенно важно выяснить вид применяемого ГК.

Следует проводить обязательный скрининг на наличие ИППП среди всех женщин с внеплановыми кровотечениями, возникшими на фоне приема ГК. Так, в Великобритании наиболее частым возбудителем ИППП бактериальной природы является *Chlamydia trachomatis*. И хотя почти у 80% женщин с хламидиозом инфекция протекает бессимптомно, одним из проявлений этого заболевания может быть кровотечение. Факторами риска возникновения ИППП являются возраст до 25 лет, наличие нового полового партнера или нескольких партнеров на протяжении последнего года. Если женщина принадлежит к группе риска ИППП, у нее как минимум необходимо исключить хламидиоз. Если осмотр в зеркалах не может быть проведен, в качестве материала для исследования следует использовать влагалищный мазок, самостоятельно взятый пациенткой (если есть такая возможность), либо первую порцию мочи. Проведение обследования на наличие *Neisseria gonorrhoeae* зависит от вероятности заражения женщины, распространенности этой инфекции в данном регионе и от того, является ли двойное тестирование (на гонорею и хламидиоз) рутинным.

Тест на беременность следует проводить в том случае, если женщина допускала ошибки в применении ГК (пропустила прием таблеток, несвоевременно сделала инъекцию либо если произошла экспульсия ВМС), при возможном межлекарственном взаимодействии или наличии заболевания, которое могло повлиять на всасывание и эффективность оральных ГК. Нет доказательств того, что внеплановое кровотечение свидетельствует о высокой вероятности беременности у женщин, которые правильно применяли контрацептив.

При наличии у женщин, использующих ГК, внеплановых кровотечений должен быть собран клинический анамнез с целью выяснения основной причины кровотечения (С).

Пациентку с внеплановым кровотечением на фоне применения ГК, которую можно отнести к группе высокого риска заражения ИППП (возраст до 25 лет, наличие нового полового партнера или нескольких партнеров в течение последнего года), следует как минимум обследовать на *Chl. trachomatis*. Скрининг на *N. gonorrhoeae* зависит от индивидуального риска заражения женщины и распространенности этой инфекции в данном регионе (GPP).

Если женщина с внеплановым кровотечением на фоне применения ГК не охвачена Национальной программой по цервикальному скринингу, ей необходимо выполнить обследование шейки матки (GPP).

Тест на беременность показан пациенткам с внеплановыми кровотечениями на фоне приема ГК в том случае, если не исключена возможность неправильного применения метода контрацепции или существует вероятность влияния на эффективность ГК фармпрепаратов, принимаемых пациенткой, а также при наличии заболеваний, которые могут изменить метаболизм пероральных контрацептивов (GPP).

Гинекологическое обследование не обязательно выполнять, если в ходе сбора анамнеза выявлено, что у женщины отсутствует риск заражения ИППП, нет симптомов заболевания, которое может обусловить кровотечение, или если пациентка не охвачена Национальной программой по цервикальному скринингу (GPP).

Как правило, внеплановое кровотечение возникает в первые 3 мес после начала применения ГК. Некоторые женщины с такими кровотечениями могут продолжать применять ГК, однако они должны находиться под наблюдением врача.

Необходимые исследования

В некоторых случаях, даже если женщина применяет ГК правильно, возникает необходимость проведения осмотра шейки матки в зеркалах (схема 1), а именно:

- при продолжающихся кровотечениях, сохраняющихся по истечении первых 3 мес с момента начала применения ГК;
- при появлении новых симптомов или при изменении характера кровотечения после 3 мес приема ГК;
- если женщина не охвачена Национальной программой по цервикальному скринингу;
- по требованию пациентки;
- после неудачной попытки ограниченного медицинского вмешательства (схема 2);
- при наличии таких симптомов, как боль, диспареуния или посткоитальное кровотечение (при появлении вышеуказанных жалоб также необходимо проведение бимануального исследования).

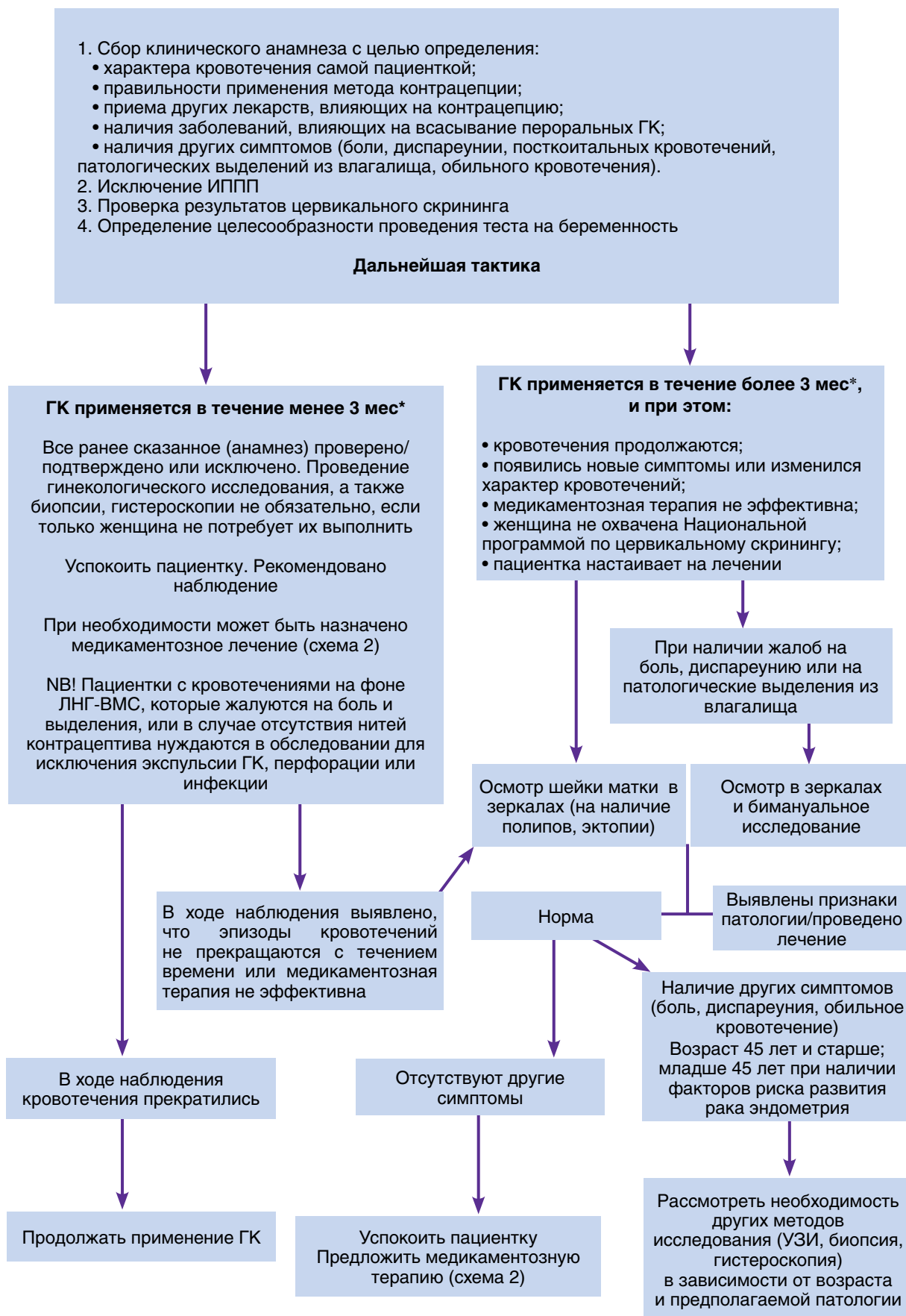
При осмотре шейки матки в зеркалах можно выявить патологию, которая требует соответствующего лечения (например полипы и эктопия). Рак шейки матки в большинстве случаев определяют при проведении цервикального скрининга. Тем не менее при осмотре в зеркалах в редких случаях можно выявить рак, который проявляется патологическими влагалищными кровотечениями. При подозрении на рак следует выполнить кольпоскопию.

Пациенткам с кровотечениями на фоне приема ГК при правильном их применении рекомендован осмотр в зеркалах в случае:

- продолжающихся кровотечений или изменения их характера как минимум через 3 мес от начала применения контрацептива;
- неэффективной медикаментозной терапии;
- если женщина не охвачена Национальной программой по цервикальному скринингу (GPP).



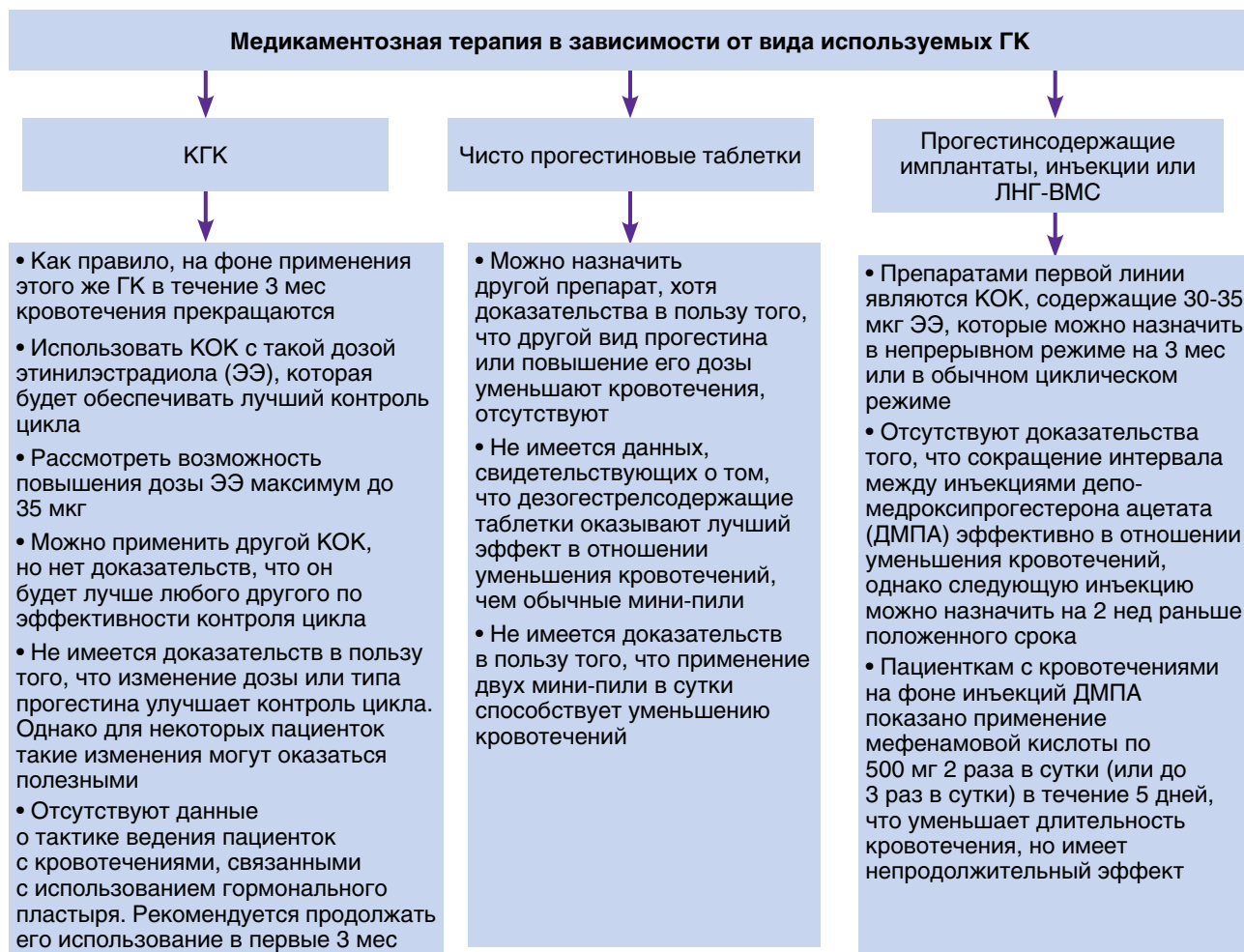
Схема 1. Примерный план ведения женщин при наличии внеплановых кровотечений на фоне ГК



* 3 мес не являются четко установленным периодом. Так, при использовании ЛНГ-ВМС и прогестиновых имплантатов характерны обильные кровотечения в первые 6 мес



Схема 2. Тактика ведения женщин при наличии внеплановых кровотечений на фоне применения ГК



Женщинам с кровотечениями на фоне правильного применения ГК дополнительно к осмотру в зеркалах рекомендовано бимануальное исследование при наличии у них таких симптомов, как:

- боль;
- диспареуния;
- обильные кровотечения (GPP).

В руководстве NINCE (2007) по ведению пациенток с тяжелыми менструальными кровотечениями рекомендованы осмотр в зеркалах и бимануальное исследование при наличии таких дополнительных симптомов, как межменструальные или посткоитальные кровотечения, тазовая боль или симптомы сдавления, свидетельствующие о структурной или гистологической патологии. Эти рекомендации могут применяться и относительно женщин с кровотечениями, возникшими на фоне использования ГК.

Необходимость в дополнительных исследованиях

Биопсия эндометрия показана при подозрении на рак или при гиперплазии эндометрия. Однако следует отметить, что у женщин фертильного возраста, применяющих ГК, риск возникновения этих патологий весьма низок. У 10% пациенток, использующих ВМС, невозможно получить соответствующий образец эндометрия, необходимый для постановки диагноза. Применение некоторых видов контрацеп-

тивов (например инъекционных прогестинов, которые могут приводить к атрофии эндометрия) может стать причиной получения некачественных образцов.

Не существует клинических руководств, в которых говорилось бы о роли биопсии эндометрия у женщин с кровотечениями на фоне применения ГК. Согласно руководству NINCE, пациенткам с обильными менструальными кровотечениями такая биопсия рекомендована при персистирующем межменструальном кровотечении, а также женщинам старше 45 лет при неэффективности медикаментозного лечения. Эти рекомендации можно применять и в отношении пациенток с кровотечениями на фоне приема контрацептивов.

Специалисты отделения клинической эффективности факультета репродуктивного здоровья и планирования семьи Королевского колледжа акушеров и гинекологов рекомендуют также выполнять биопсию эндометрия у женщин старше 45 лет, а также моложе 45 лет при наличии у них факторов риска возникновения рака эндометрия (пациенткам, принимающим тамоксифен или эстрогены, а также с ожирением, синдромом поликистоза яичников) в том случае, если кровотечение продолжается по истечении 3 мес от начала применения ГК или изменился его характер.



Вместе с тем не существует руководств, в которых имелась бы информация относительно необходимости проведения трансвагинального УЗИ и гистероскопии пациенткам с кровотечениями вследствие приема контрацептивов. Известно, что оценка толщины эндометрия у женщин в пременопаузе дает возможность выявить такие структурные аномалии, как полипы матки и фибромиому. В руководстве NINSE проведение трансвагинального УЗИ или гистероскопии показано больным с тяжелыми менструальными кровотечениями при наличии симптомов, свидетельствующих о структурной патологии в полости матки (межменструальные или посткоитальные кровотечения, тазовая боль, опухоль в малом тазу). И хотя данных, свидетельствующих о том, что наличие полипов и фибромиом в полости матки может стать причиной возникновения кровотечений у женщин, применяющих ГК, недостаточно, следует помнить, что проведение таких исследований дает возможность выявить эту патологию.

Как правило, проведение биопсии эндометрия показано женщинам старше 45 лет (или до 45 лет с факторами риска развития рака эндометрия: ожирением, синдромом поликистоза яичников) с продолжающимися кровотечениями по истечении 3 мес от начала применения ГК или в случае изменения их характера.

Роль полипов матки, фибромиом и кист яичника в возникновении внеплановых кровотечений при использовании ГК ограничена. Тем не менее при подозрении на эту патологию всем женщинам с внеплановыми кровотечениями на фоне применения ГК рекомендуется проведение трансвагинального УЗИ и/или гистероскопии (GPP).

Лечение

Несмотря на множество выполненных исследований, которые посвящены профилактике и лечению кровотечений, развившихся на фоне применения ГК, ни одно из них не было достаточно качественным. Поэтому все рекомендации относительно лечения этой патологии основаны на мнении экспертных групп (GPP).

Лечение пациенток, использующих КГК

Внеплановые кровотечения реже возникают при приеме КГК (содержащих эстрогены и прогестины), нежели при использовании ГК, которые содержат только гестаген. Так, кровотечение, развившееся на фоне использования КОК, со временем проходит, поэтому в течение первых 3 мес приема нецелесообразно менять один вид препарата на другой. Пациентке следует назначать КОК с минимальной дозой ЭЭ, с помощью которого достигается контроль цикла. При этом КОК с дозой ЭЭ 30-35 мкг обеспечивает лучший контроль цикла по сравнению с дозой ЭЭ 20 мкг. Достоверные данные в пользу необходимости повышения дозы ЭЭ у женщин, которые принима-

ют КОК с содержанием 30 мкг ЭЭ, отсутствуют. Тем не менее у некоторых пациенток с кровотечением повышение дозы ЭЭ до 35 мкг может быть эффективным.

Во время проведения ряда исследований установлено, что при использовании КОК, содержащих определенные виды прогестинов, можно уменьшить кровотечение, однако систематические обзоры не подтверждают этих данных.

Применение КОК в пролонгированном режиме считается безопасным, хорошо переносится женщинами и сокращает продолжительность менструального кровотечения. Однако на сегодняшний день не существует доказательств того, что использование КОК в непрерывном режиме более эффективно в отношении уменьшения кровотечений по сравнению с циклическим.

В Кокрановском обзоре указывается на недостаток доказательств относительно целесообразности назначения двух- и трехфазных КОК при ведении женщин с внеплановыми кровотечениями.

Согласно данным рандомизированного сравнительного исследования (Audet M.C. et al., 2001), внеплановые кровотечения (кровотечение прорыва, кровомазание), возникающие при применении контрацептивного пластыря, сходны с теми, которые возникают при приеме трехфазных контрацептивов. В отличие от КОК при использовании пластыря кровотечения более характерны для первого и второго МЦ.

Лечение женщин, использующих чисто прогестиновые ГК

По данным Кокрановского обзора, не имеется доказательств того, что если кровотечение не возникло при приеме одного вида прогестинового ГК, то на фоне другого его также не будет.

При внеплановом кровотечении, возникшем на фоне приема КОК, в течение первых 3 мес не рекомендуется менять используемый вид КОК на другой, поскольку по истечении этого периода кровотечения обычно прекращаются самостоятельно (GPP).

Женщинам, применяющим КОК, для лучшего контроля цикла следует назначать их с наиболее низкой дозой ЭЭ. При необходимости дозу ЭЭ можно повысить до 35 мкг (GPP).

Чисто прогестиновые ОК

Сегодня не существует достаточного количества данных, свидетельствующих об эффективном лечении кровотечений у женщин, принимающих мини-пили. Результаты плацебо-контролируемых исследований свидетельствуют о том, что применение пациентками эстрогенов или антипрогестинов оказывало лишь незначительный эффект. Не получено подтверждения того, что применение одного типа мини-пили является более предпочтительным относительно развития внеплановых кровотечений, чем прием другого препарата (в т.ч. дезогестрелсодержащих таблеток). Хотя



кровотечения со временем могут прекратиться, неизвестно, когда именно следует ожидать улучшения состояния и прекращения кровотечений. Несмотря на отсутствие доказательств в пользу того, что двукратный прием в сутки мини-пили уменьшает кровотечение, такая тактика часто применяется в клинической практике.

ДМПА

В одном из испытаний (Said S., 1996) и в Кокрановском обзоре оценивали эффективность применения эстрогенов при кровотечениях на фоне инъекций ДМПА в ходе исследования. 278 женщин с нерегулярными кровотечениями, применяющих ДМПА, были рандомизированы на прием 50 мкг ЭЭ либо 2,5 мг эстрогена сульфата или плацебо в течение 14 дней. Несмотря на то, что цель исследования заключалась в выявлении как кратковременных, так и долгосрочных терапевтических эффектов, многие пациентки выбыли из него (около 40% в каждой группе), что повышает риск погрешности. В результате было выявлено, что только при приеме ЭЭ через 14 дней терапии кровотечение прекращалось (относительный риск [ОР] 0,26; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,11-0,60). Однако в течение последующих 3 мес какие-либо положительные эффекты от приема ЭЭ в дозе 50 мкг были минимальными.

P. Tantiwattanakul et al. (2004) провели небольшое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое испытание по оценке влияния нестероидных противовоспалительных препаратов (мефенамовой кислоты) на кровотечение у женщин, применявших инъекции ДМПА. В исследование вошли пациентки, у которых кровотечение/кровомазание длилось как минимум 8 дней. Результаты показали, что прием мефенамовой кислоты в дозе 500 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней эффективно уменьшал длительность кровотечения. Обычный режим приема этого препарата составляет 3 раза в день, однако не существует исследований, подтверждающих эффективность данного режима в отношении уменьшения кровотечения. Так, приблизительно у 70% женщин кровотечение прекратилось в течение 7 дней после начала приема мефенамовой кислоты (по сравнению с 40% лиц в группе плацебо; $p < 0,05$). Достоверного увеличения интервалов между кровотечениями при длительном применении препарата (28 дней) не выявлено.

Результаты рандомизированного контролируемого исследования (Jain J.K. et al., 2003) показали, что применение мифепристона в дозе 50 мг однократно на 14-й день МЦ и каждые 2 нед в течение 6 циклов существенно уменьшает кровотечения прорыва по сравнению с плацебо.

Не существует прямых доказательств в пользу применения низкодозированных КОК (< 50 мкг ЭЭ) для лечения внеплановых кровотечений у женщин, получающих инъекции прогестинов. Вместе с тем в Практических рекомендациях по использованию контрацептивов (The United Kingdom Selected Practice Recommendations [UKSPR], 2002) говорится

о необходимости применения ЭЭ (в составе КОК) с целью кратковременного лечения пациенток с легкими или тяжелыми кровотечениями, возникшими на фоне применения инъекционных форм прогестинов. В UKSPR и Практических рекомендациях по использованию контрацептивов ВОЗ (2005) не имеется каких-либо указаний относительно применения нестероидных противовоспалительных препаратов. Опубликованные результаты последних исследований свидетельствуют, что мефенамовая кислота оказывает кратковременный положительный эффект в отношении уменьшения кровотечений.

Основываясь на небольшом количестве доказательств, специалисты отделения клинической эффективности Королевского колледжа акушеров и гинекологов рекомендуют пациенткам, применяющим инъекции прогестинов, в качестве первой линии терапии кровотечений использовать КОК (если нет противопоказаний к приему эстрогенов). Данные контрацептивы можно применять до 3 мес (в обычном циклическом режиме, т.е. с кровотечением отмены, или в непрерывном) и одновременно продолжать инъекции ДМПА. Исходя из результатов последних исследований, женщинам, которым противопоказаны КОК, с целью уменьшения кровотечений можно назначить мефенамовую кислоту (50 мг 2-3 раза в сутки в течение 5 дней), однако ее терапевтический эффект сохраняется недолго. В небольшом рандомизированном контролируемом испытании (Nathirojanakun P. et al., 2006) выявили, что ингибитор циклооксигеназы 2-го типа (вальдекоксиб) эффективен для лечения маточных кровотечений на фоне инъекций ДМПА, однако применение препаратов этой группы с данной целью в Великобритании официально не разрешено.

Имплантаты, содержащие только прогестин

Данных о ведении пациенток с кровотечениями, возникшими в результате применения этоногестрелсодержащего имплантата (импланона), недостаточно. Результаты исследований по использованию левоноргестрелсодержащего имплантата (норпланта) свидетельствуют о положительном влиянии мефенамовой кислоты или ЭЭ (как одного, так и в составе КОК) на процесс уменьшения кровотечения. На сегодняшний день отсутствуют сведения о том, можно ли экстраполировать эту информацию относительно применения этоногестрелсодержащих имплантатов.

Имеются сообщения о том, что эстрогены способствуют прекращению кровотечений у женщин, использующих норплант, а также способны уменьшить нерегулярные кровотечения в ходе лечения. Однако они часто вызывают такой побочный эффект, как тошноту, что вынуждает прекратить их прием. Вместе с тем комбинация 50 мкг ЭЭ с 250 мкг левоноргестрела (ЛНГ), принимаемая непрерывно в течение 20 дней пациентками, использующими норплант, уменьшает кровотечение во время лечения и в течение последующих 8 нед. Такое сочетание гормонов по сравнению с плацебо достоверно сокращает продолжительность нерегулярных кровотечений в ходе лечения (ОР 0,08;



95% ДИ: 0,03-0,24) и уменьшает кровотечения после него (ОР 0,02; 95% ДИ: 0,0-0,29). Ограниченные данные свидетельствуют о том, что применение ЛНГ в дозе 0,03 мг 2 раза в сутки в течение 20 дней, начиная с 8-го дня кровотечения, уменьшает количество дней кровотечения в течение следующего года применения норпланта (Diaz S. et al., 1990).

Существуют исследования, результаты которых свидетельствуют о том, что доксициклин и мифепристон также эффективны в отношении уменьшения внеплановых кровотечений, однако практически клинических данных, подтверждающих это, пока недостаточно.

В UKSPR женщинам с легкими или тяжелыми кровотечениями, возникшими при использовании прогестиновых имплантатов, рекомендовано назначать эстрогены в виде КОК или нестероидные противовоспалительные средства. Дозы и режимы их применения не уточняются.

В первые месяцы применения прогестиновых ГК возможно возникновение внеплановых кровотечений, которые могут пройти самостоятельно, т.е. без лечения. Если лечение может укрепить намерения женщины в продолжении использования данного метода контрацепции, следует предложить терапию (GPP).

Отсутствуют доказательства в пользу того, что изменение вида и дозы чисто прогестиновых ОК оказывает положительный эффект относительно уменьшения кровотечений, но для некоторых женщин это может быть полезно (GPP).

При кровотечениях у лиц, применяющих прогестины в виде инъекций, имплантатов или ВМС и желающих продолжать использование выбранного метода контрацепции (он соответствует критериям приемлемости), рекомендуется назначение КОК на период до 3 мес в циклическом или непрерывном режиме (GPP).

Пациенткам с кровотечениями на фоне инъекций ДМПА показано применение мефенамовой кислоты по 500 мг 2 раза в сутки (или до 3 раз в сутки) в течение 5 дней, что уменьшает длительность кровотечения, но имеет непродолжительный эффект.

ЛНГ-ВМС

Сегодня отсутствуют данные относительно лечения женщин с кровотечениями, развившимися в результате использования ЛНГ-ВМС.

Приложение

Уровень доказательности	Характеристика
I a	Доказательства получены в результате метаанализа большого числа хорошо спланированных рандомизированных исследований
I b	Доказательства получены при проведении как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования
II a	Доказательства получены при проведении как минимум одного нерандомизированного контролируемого исследования
II b	Доказательства получены в результате как минимум одного хорошо организованного экспериментального исследования
III	Доказательства получены в результате нерандомизированных хорошо организованных неэкспериментальных исследований, не прямых сравнительных корреляционных исследований, клинических случаев
IV	Доказательства представляют заключение экспертных групп и/или основаны на опыте авторитетных клиницистов
Категории рекомендаций	Градация
A	Доказательства основываются на рандомизированных контролируемых исследованиях
B	Доказательства основываются на результатах экспериментальных или наблюдательных исследований
C	Доказательства ограничены, основываются на мнении экспертов и одобрены авторитетными клиницистами
GPP	Непосредственные доказательства отсутствуют, данные основываются на наилучшем клиническом опыте и практике в многопрофильной группе

С оригинальной версией руководства можно ознакомиться на сайте: <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/UnscheduledBleedingMay09.pdf>



Выбор препарата гормональной контрацепции при различных режимах применения: циклическом и пролонгированном

М.Ю. Сергиенко, к.мед.н.; Э.Б. Яковлева, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького

Ю.Н. Мельник, заведующий отделением пренатальной диагностики Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины

Приблизительно 80% женщин в США используют оральные контрацептивы (ОК) в разные периоды своей жизни [4]. Почему так происходит? Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в современных условиях — это не только революционный метод планирования семьи, но и прежде всего метод, обладающий рядом неконтрацептивных преимуществ.

- КОК снижают риск развития рака яичников, рака матки, а профилактические эффекты могут сохраняться до 10–15 лет после окончания их приема (Ульрих Е.А. и соавт., 2009) [3].
- На фоне приема КОК отмечено снижение риска развития доброкачественных новообразований молочных желез (МЖ) [3] и госпитализации вследствие этой патологии. Кроме того, использование данного метода контрацепции способствует снижению частоты фиброаденом и гиперплазии протоков МЖ на 40% (Vessey M., Yeates D., 2007).
- Терапевтические свойства КОК обуславливают целесообразность их применения при гиперандрогенных состояниях, предменструальном синдроме (ПМС), в качестве гормональной реабилитации после аборта и надежной контрацепции в интергенетическом интервале (Серов В.Н., 2009; Прилепская В.Н., 2010; Жук С.И., 2010).
- Сохранение овulatoryного резерва (Юзько А.М., 2010).
- Снижение частоты воспалительных заболеваний органов малого таза. Так, при назначении КОК риск повторных госпитализаций после воспалительных заболеваний органов малого таза снижался на 50–60% (Серов В., 2007) [3].
- Уменьшение потери крови во время менструаций, профилактика анемий [7].

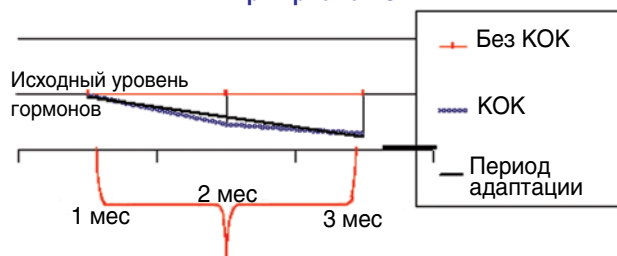
Правильное использование КОК с учетом факторов риска не приводит к различным осложнениям и от- казу женщин от их приема. Метод гормональной

контрацепции (ГК) достаточно хорошо изучен: исследования непрерывно ведутся в течение 50 лет в разных странах и на разных континентах. В одном из исследований, которое проводилось в Великобритании с 1968 по 2000 г., установлено, что показатель смертности у женщин, принимавших КОК, не отличался или даже был ниже такового у тех, кто не использовал эти препараты. У женщин моложе 30 лет, принимающих ОК постоянно в течение 5 лет, увеличивается продолжительность жизни (Potts M., 1992). В течение десяти лет после применения КОК наблюдаются снижение возможных рисков (развития рака яичников, рака матки) и сохранение благоприятных профилактических эффектов [8].

— Что происходит в организме женщины на фоне приема любого КОК в разных (циклическом и пролонгированном) режимах? Что такое период адаптации?

Изменения в организме женщины, происходящие на фоне приема КОК, представлены на схеме 1.

Схема 1. Изменение гормонального фона при приеме КОК



NB! Причиной появления побочных эффектов можно считать период изменения гормонального уровня в организме (период адаптации)

При применении любого КОК в пролонгированном или циклическом режиме существует период адаптации к препарату, необходимый для полного подавления созревания фолликула, который длится 3–4 мес. Известно, что фолликул проходит несколько стадий развития (гормональнонезависимый и



гормональнозависимый рост), которые протекают в среднем на протяжении 3-4 мес. В течение этого периода в организме происходят циклические процессы (менструальные циклы [МЦ]), свидетельствующие о нормальном функционировании репродуктивной системы. Для безболезненной перестройки работы организма на фоне приема КОК необходим период адаптации. В связи с этим независимо от режима назначения ГК (продолженного или циклического) происходит адаптация организма к постоянному (новому) уровню гормонов. Этот уровень соответствует ранней пролиферативной фазе. Иными словами, до применения ГК (независимо от состава и режима приема) был один уровень гормонов, а на фоне приема КОК он изменяется и соответствует ранней пролиферативной фазе (схема 1). Именно поэтому в течение первых 3-4 мес приема КОК могут появиться такие симптомы, как масталгия, перепады настроения и т.д. Опытный врач всегда отличит эти симптомы от побочных эффектов, которые указаны в инструкции к препаратам. Симптомы адаптации проходят самостоятельно и не являются поводом для отмены препарата в отличие от ситуаций, когда возникают побочные реакции. Такие симптомы наблюдаются у небольшого количества женщин: в первые 3 мес приема от них страдают до 10% пациенток, в последующие — до 5% (Прилепская В.Н., 2006). Симптомы адаптации часто носят субъективный характер, и при грамотном консультировании, индивидуальном подборе препарата и режима приема их распространенность снижается в 3-4 раза (Жук С.И., 2011). Таким образом, если пациентке объяснить преимущества метода ГК, упомянуть о доказанных онкопротективных эффектах и убедить, что симптомы адаптации пройдут самостоятельно, желание использовать данный метод возрастет в несколько раз (Жук С.И., 2011).

— Что собой представляет циклический режим применения КОК 21 + 7?

За последние годы вследствие снижения дозы эстрогенов до 20-30 мкг в одной таблетке и разработки новых классов гестагенов (дезогестрел, гестоден, дроспиренон, диеногест) были созданы более совершенные КОК (в сравнении с препаратами 1-го и 2-го поколений), однако режим их применения остался неизменным. Классический режим приема 21 + 7 давно известен, наиболее изучен и приемлем для пациенток, поскольку имитирует физиологический ритм менструации и не нарушает баланс гормонов.

Исторически сложилось так, что с целью имитации нормального МЦ КОК назначают по схеме 21 + 7, т.е. препарат принимают в течение 21 дня с последующим 7-дневным перерывом (Подзолкова Н.М., 2007). Ранее считалось, что необходимость имитации естественного МЦ возникла из-за психологической потребности женщин сохранить ежемесячные менструации. Такой режим дозиро-

вания облегчает врачу объяснение, а женщине понимание механизма действия КОК. Однако при применении ГК поставить знак равенства между терминами «регулярные менструации» и «нормальные менструации» нельзя. Женщины, которые считают, что при использовании ГК у них сохраняется «нормальный» МЦ, не совсем правы, поскольку ежемесячное кровотечение в таком случае возникает не как следствие ряда последовательных гормональных и физиологических изменений в организме, а в результате резкого снижения концентрации гормонов в крови в связи с перерывом в приеме препарата [11].

— Необходим ли 7-дневный перерыв в приеме КОК?

В течение 7-дневного перерыва в приеме таблеток отмечается незначительное повышение уровней фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, которое не приводит к созреванию доминантного фолликула (при отсутствии пропуска в приеме таблеток на протяжении 21 дня). Учитывая этот факт, 7-дневный перерыв — это не только психологическая необходимость (так как возникает менструальноподобная реакция), а и минимально сохраненный механизм обратной связи между яичниками, маткой и ЦНС. Это особенно важно у нерожавших женщин, а также у которых только установились регуляторные связи гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы (особенно до 20 лет) или наступил период гормональных перестроек (после 35 лет).

Таким образом, длительность МЦ составляет в среднем 28 календарных дней. Прием КОК в режиме 21 + 7 имеет цикличность, которая приближается к физиологической, генетически запрограммированной, «лунной» (Пирогова В.И., 2009). Применение КОК в таком режиме позволяет смоделировать 13 гормональных циклов в год с периодическим сохранением повышенных уровней ФСГ и ЛГ, не достигающих пиковых значений, характерных для физиологического МЦ. Незначительное повышение ФСГ во время 7-дневного перерыва следует рассматривать как положительный момент при длительном приеме КОК, поскольку таким образом поддерживается связь между яичниками и гипоталамусом. Это важно для восстановления фертильности после отмены гормональных препаратов (ребаунд-эффект).

Именно поэтому режим 21 + 7 приемлем для женщин, принимающих КОК в течение длительного периода с противозачаточной целью. Большинство женщин хорошо себя чувствуют, принимая КОК в циклическом режиме, и поэтому не нуждаются в пролонгированном (24 + 4, 63 + 7 и т.д.).

— Что собой представляют пролонгированные режимы?

- Применение КОК без 7-дневного интервала в течение нескольких месяцев подряд с последующим перерывом (63 + 7, 84 + 7, 126 + 7 и т.д.).



- Сокращение безгормонального интервала до 3 дней (24 + 4).

— **Каковы особенности пролонгированных режимов приема КОК?**

- Повышение гормональной нагрузки и соответственно — потенциальных рисков развития побочных эффектов, обусловленных как эстрогенным, так и прогестинным компонентом.
- При пролонгированных режимах необходимо учитывать дозу не только эстрогенов на цикл приема, но и прогестинов. Например, при сравнении двух препаратов с 3 мг дроспиренона в одной таблетке и разной дозой эстрогенов: 20 мкг (назначают в режиме 24 + 4) и 30 мкг (в режиме 21 + 7). Таким образом, при приеме препарата в режиме 24 + 4 суммарная доза эстрогенов ниже, а прогестинов выше по сравнению с режимом 21 + 7.
- Повышение частоты кровотечений прорыва, особенно после 4-5 мес непрерывного использования КОК.

С целью снижения риска кровотечений прорыва при выборе КОК в пролонгированном режиме предпочтение следует отдавать комбинациям, в состав которых входит более надежный гестагенный компонент (дезогестрел, гестоден), с учетом антипролиферативного и антиовуляторного индексов [5]. По мере использования пролонгированной схемы дозирования частота кровотечений прорыва значительно снижается [9].

— **Почему в современных условиях актуальным является пролонгированный режим приема КОК?**

Как было указано выше, побочные эффекты на фоне приема КОК связаны с периодом адаптации и не зависят от состава и режима применения ГК. Однако у определенного количества женщин после периода адаптации, в 7-дневном перерыве приема таблеток, сохраняются нежелательные симптомы, от которых они хотели бы избавиться. По данным P. Sulak et al. [10], наиболее частой причиной, по которой пациентки хотели бы перейти на пролонгированный режим применения ОК, было желание устранить такие симптомы, как тазовая и головная боль, отечность, нагрубание МЖ, возникающие достоверно чаще во время 7-дневных перерывов в приеме ОК ($p < 0,001$), чем в 21-дневный период использования препарата. Один из первых опросов, посвященных изучению отношения медицинских работников к подавлению менструальной функции, был проведен Ассоциацией специалистов по репродукции (ARHP) и Национальной ассоциацией акушеров и гинекологических медицинских сестер. Всего в исследовании приняли участие 107 человек, из них 77% заявили, что рекомендуют пролонгированный режим приема КОК в следующих случаях: при наличии эндометриоза (83%), дисменореи (73%), меноррагии (73%); при определенном образе жизни или желании пациентки (79%) [10]. По данным L. Andrista et al. [2], около по-

ловины специалистов назначают пролонгированный режим по медицинским показаниям (эндометриоз, дисменорея, меноррагия).

Согласно рекомендациям специалистов ARHP и клиническим рекомендациям по гормональной контрацепции (Киев, 2007), пролонгированный режим назначается преимущественно с лечебной целью при эндометриозе, ПМС, миоме матки, меноррагии. *Неконтрацептивные эффекты КОК лучше проявляются при пролонгированном приеме (Sulak P.J., Kuehl T.J., Ortiz M., Shull B.L., 2002; ARHP, 2011).*

Существуют и социальные особенности, которые определяют выбор в пользу пролонгированного режима приема КОК (необходимость в отсрочке менструации в связи с работой, учебой, поездками, экзаменами и т.д.).

Таким образом, необходимость в пролонгированном режиме применения ГК возникает в следующих случаях:

- назначение КОК с лечебной целью;
- отсрочка наступления менструальноподобной реакции по желанию женщины (отпуск, свадьба и т.д.);
- у лиц в возрасте 20-35 лет, рожавших женщин, в период максимальной активности гипоталамо-гипофизарной системы с установившимися регуляторными связями;
- если во время 7-дневного перерыва в приеме таблеток на фоне циклического режима применения КОК после периода адаптации (3-4 мес) сохраняются симптомы отмены (масталгия, перепады настроения, вздутие живота и т.д.).

Выбирать пролонгированный режим, основываясь исключительно на наличии побочных эффектов (масталгия, перепады настроения и т.д.), возникших при циклическом режиме приема препарата во время 7-дневного интервала в период адаптации, нежелательно, поскольку они могут пройти самостоятельно, без перехода с циклического режима на пролонгированный. Определяющими в данной ситуации, по нашему мнению, являются возраст пациентки, необходимость в лечебном эффекте КОК и желание женщины.

Согласно данным Кокрановского обзора (2006), женщины хорошо переносят оба режима назначения КОК — и циклический, и пролонгированный.

Следует отметить, что пролонгированный режим использования КОК не гарантирует полного отсутствия побочных эффектов, так как последние не всегда обусловлены 7-дневным перерывом в приеме данных препаратов (Жук С.И., 2008; Пирогова В.И., 2008).

Побочные эффекты на фоне применения ГК обычно снижаются при продолжении использования одного и того же метода. Часто врачу бывает достаточно убедить пациенток, что эти симптомы проходят самостоятельно, без лечения, в течение 3-5 мес [6].

К сожалению, часто о преимуществе режимов судят на основании результатов исследования одного препарата в разных режимах. Это не совсем правильно, так как КОК с различным содержанием эстрогенного



компонента и разными прогестинами характеризуются неодинаковой переносимостью. А учитывая тот факт, что побочные эффекты, как правило, связаны с периодом адаптации и не всегда — с режимами применения, требуются дополнительные исследования в этом направлении. Так, был проведен сравнительный анализ препаратов, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в разных режимах (21 + 7 и 24 + 4). С другими же КОК, отличными по составу, такие препараты не сравнивали. Именно поэтому нельзя со 100% уверенностью экстраполировать полученные результаты на препараты, содержащие другие прогестины. Дроспиренон отличается от дезогестрела, норэтиндрона ацетата по антипролиферативному и антиовуляторному индексам. Эти прогестины по-разному взаимодействуют с минералокортикоидными рецепторами, что и обуславливает необходимость их индивидуального подбора каждой женщине. Разную переносимость имеют препараты с дезогестрелом, норэтиндрона ацетатом в режиме 21 + 7 и дроспиреноном в режиме 21 + 7, и не всегда результаты их применения будут соответствовать данным, полученным ранее в ходе сравнения только дроспиренона в двух режимах приема — 21 + 7 и 24 + 4. Это было подтверждено клиническим исследованием, результаты которого свидетельствовали об отсутствии разницы в режимах 21 + 7 и 24 + 4 для комбинации 20 мкг этинилэстрадиола и 1 мг норэтиндрона ацетата (Radhika D. Ribble et al., 2008).

Ранее мы проводили исследование [1], в ходе которого был выполнен сравнительный анализ различных режимов только для КОК Мидиана (21 + 7, 24 + 4, 63 + 7). Эффективность препаратов Мидиана и Дарилия не сравнивали. Мидиана — это низкодозированный КОК, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, с режимом приема 21 + 7.

Дарилия — это КОК, содержащий 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, с режимом приема 24 + 4.

В исследовании принимали участие женщины в возрасте до 20 и старше 35 лет. Было установлено, что наиболее комфортным для пациенток явилось применение Мидианы в режиме 21 + 7.

- Режим приема Мидианы 21 + 7 эффективен с точки зрения подавления овуляции, приемлем относительно контроля цикла, безопасен за счет меньшей гормональной нагрузки (в сравнении с режимом приема Мидианы 63 + 7) и комфортен для пациенток.
- Пролонгированный режим необходимо рекомендовать при ПМС в сочетании с более обильными менструациями, для более полной блокады действия ФСГ и ЛГ или отсрочки менструальноподобной реакции.
- Установлено, что на фоне приема Мидианы в режиме 63 + 7 отмечается меньшая продолжительность кровотечения отмены, чем при режиме 21 + 7. Это было хорошо воспринято женщинами с обильными месячными и ПМС, однако у некоторых из них вызывало опасение,

Midiana
3 мг дроспиренона + 30 мкг этинилэстрадиола

косметический эффект

контроль массы тела

лечение
предменструального синдрома



Низкодозированный
комбинированный оральный
контрацептив с дроспиреноном

Планируй незапланированное



Рихтер Геден

Основная информация содержится в инструкции по применению препарата.
Р. с. МЗ Украины: UA/11296/01/01 от 06.01.2011.
Представительство «Рихтер Геден» в Украине:
01054, г. Киев, ул. Тургеневская, 17-Б.
Тел./факс: (044) 492-99-10,
тел.: (044) 492-99-19, 492-99-11.
E-mail: ukraine@richter.kiev.ua, www.richter.com.ua





поскольку понятие обильности менструации у них ассоциировалось с ее качеством.

- На фоне приема Мидианы в режиме 63 + 7 у 10% женщин отмечено отсутствие менструальноподобной реакции, что трактовалось как «микромenstrуация». Это явилось положительным моментом для лиц с ПМС и обильными выделениями, но не понравилось пациенткам с регулярными необильными менструациями, которые не были готовы мириться с такими переменаами и поэтому перешли на традиционный способ применения Мидианы 21 + 7.
- Режимы Мидианы 21 + 7 и 24 + 4 принципиально не отличались по контролю МЦ, продолжительности и количеству кровопотери, за исключением объема гормональной нагрузки.

Это было подтверждено и другими исследованиями (Kauninitz A.M., Burkman R.T.).

Дарилия отличается от Мидианы режимом приема 24 + 4, который и определяет возможности ее использования. Вначале были произведены КОК, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, с режимом приема 21 + 7. При снижении концентрации этинилэстрадиола до 20 мкг и применении КОК с дроспиреноном в этом режиме возникали кровотечения прорыва или повышался риск наступления беременности после пропуска таблеток (отмечено развитие доминантных фолликулов). Это обусловило необходимость использования КОК, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в режиме 24 + 4. При сравнении эффективности применения КОК, содержащих 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в режимах 21 + 7 и 24 + 4 (например Дарилия) было установлено, что режим 24 + 4 более выгоден, чем 21 + 7.

Учитывая результаты многочисленных исследований, в которых доказана эффективность использования Дарилии (20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) в режиме 24 + 4 и Мидианы (30 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона) в режиме 21 + 7, мы не сравнивали эти КОК между собой, так как считаем, что они дополняют друг друга в возможностях использования.

Дарилия – это КОК с режимом приема 24 + 4, который в отличие от Мидианы в режиме 21 + 7 имеет следующие особенности (схема 2):

- три дополнительных лечебных дня (антиминералокортикоидный и антиандрогенный эффекты дроспиренона);
- сокращение безгормонального интервала, что приводит к более сильному подавлению секреции ФСГ и ЛГ в этот период;
- меньшая суммарная доза этинилэстрадиола: Дарилия – 480 мкг/цикл, а Мидиана – 630 мкг/цикл;
- большая суммарная доза дроспиренона: Дарилия – 72 мг/цикл, Мидиана – 63 мг/цикл (3 мг дроспиренона биоэквивалентно 25 мг спиронолактона).

Именно поэтому Дарилию можно рекомендовать лицам, которым необходим пролонгированный режим приема 24 + 4:

- женщинам (с ПМС и предменструальными дисфорическими расстройствами, страдающим акне) в возрасте 20-35 лет или рожавшим, с максимальной активностью функционирования гипоталамо-гипофизарной системы и установившимися регуляторными связями;
- женщинам, у которых во время перерыва в приеме других гормональных таблеток даже после периода адаптации развиваются симптомы, связанные с задержкой жидкости в организме;

Схема 2. Особенности режима приема 24 + 4, которые необходимо учитывать при выборе КОК

Дарилия: дроспиренон (антиминералокортикоидный и антиандрогенный эффекты) в режиме 24 + 4

Дарилия (24 + 4) – в подарок: больше дней комфорта и хорошего настроения



Дополнительные дни за счет периода полувыведения дроспиренона 30-40 ч

Три дополнительных дня (три дополнительные таблетки)

Дроспиренон в составе препарата Дарилия (24 + 4) продолжает оказывать свой эффект даже в течение безгормонального интервала

Эффективное купирование симптомов ПМС и предменструальных дисфорических расстройств, акне у женщин в возрасте 20-30 лет или рожавших, с максимальной активностью функционирования гипоталамо-гипофизарной системы и установившимися регуляторными связями



- женщинам, которые хотят сохранить минимальную менструальноподобную реакцию на фоне пролонгированного режима приема в сравнении с режимом 63 + 7 при использовании других КОК. Таким образом достигается определенный психологический эффект: ожидаемое плановое кровотечение отмены обеспечивает уверенность женщины в том, что она не беременна.

Мидиану можно рекомендовать женщинам, которым необходим режим приема 21 + 7, в следующих ситуациях:

- с целью контрацепции;
- женщинам (с ПМС и предменструальными дисфорическими расстройствами, страдающим акне) в возрасте до 20 и после 35 лет или нерожавшим для сохранения репродуктивного здоровья за счет наличия безгормонального интервала (Захураева Л.Д., 2011).

— Можно ли рекомендовать Мидиану в пролонгированных режимах?

Да, для женщин до 20 или после 35 лет или нерожавших в следующих случаях:

- при обильных менструациях у женщин с ПМС и предменструальными дисфорическими расстройствами или страдающих акне;
- при наличии выраженных симптомов у женщин с ПМС и предменструальными дисфорическими расстройствами или страдающих акне.

Наличие 21 таблетки в блистере обеспечивает возможность применения Мидианы в пролонгированном режиме (63 + 7) на период лечения с последующим переходом на длительный контрацептивный режим (21 + 7) с более низкой гормональной нагрузкой (Жук С.И., 2009).

Таким образом, в выборе Мидианы и Дарилии определяющими являются возраст женщины, наличие родов в анамнезе, что и обуславливает необходимость приема КОК в рассмотренных выше режимах 21 + 7 и 24 + 4.

Мидиана и Дарилия содержат новый прогестаген дроспиренон, обладающий уникальными свойствами:

- антиминералокортикоидным эффектом;
- антиандрогенным действием;
- доказанной эффективностью в лечении женщин с ПМС и дисфорическими расстройствами;
- более продолжительным лечебным действием (до двух суток) за счет периода полувыведения дроспиренона;
- 100% биодоступностью без эффекта накопления в организме;
- способностью поддержания стабильного веса.

Применение КОК Мидиана и Дарилия позволяет достичь у пациенток не только контрацептивного, но и косметического эффекта за счет антиандрогенного действия, а также хорошего контроля МЦ и массы тела.

Современная женщина может подобрать КОК по режиму применения. Возможность выбора как для врача, так и для пациентки, обеспечение гармонии желаний и возможностей обуславливают популярность метода ГК. Концепция «в единстве и гармонии» — главный принцип современной контрацепции.

Литература

1. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Мельник Ю.Н. Необходимость и обоснованность различных режимов гормональной контрацепции // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2011. — № 4 (44). — С. 73-77.
2. Andrist L., Raquel D. et al. Women's and providers' attitudes towards menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. *Contraception* 2004; 70: 359-63.
3. Burkman R., Schlesselman J.J., Zieman M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 190(Suppl): S5-S22.
4. Choi W., Pai H., Kim K. et al. Iron deficiency anemia increases nitric oxide production in healthy adolescents. *Ann Hematol* 2002; 81: 1-6.
5. de Voogd W.S. Postponement of withdrawal bleeding with a monophasic oral contraceptive containing desogestrel and ethinilestradiol. *Contraception* 1991; 44: 107-12.
6. Grossman Barr N. *Am Fam Physician.* 2010 Dec 15; 82(12): 1499-506. Managing adverse effects of hormonal contraceptives.
7. Larsson G., Milsom I., Lindstedt G. et al. The influence of a low-dose combined oral contraceptive on menstrual blood loss and iron status. *Contraception.* 1992; 46: 327-334.
8. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study, *BMJ* 2010; 340:c927 doi: 10.1136/bmj.c927 (Published 11 March 2010) Cite this as: *BMJ* 2010; 340:c927.
9. Strassman B.I. The evolution of endometrial cycles and menstruation. *Q Rev Biol* 1996; 71: 181-220.
10. Sulak P., Scow R. et al. Hormone withdrawal symptoms in oral contraceptive users. *Obstet Gynecol.* 2000; 95: 261-6.
11. Thomas S., Ellertson C. et al. Nuisance or natural and healthy: should monthly Menstruation be optional for women? *Lancet* 2000; 355: 922-4.

□



Репродуктивна медицина: від науки до практики

У квітні 2012 р. у Києві відбувся Міжнародний симпозіум з питань репродуктивної медицини «Від науки до практики». У його роботі взяли участь провідні спеціалісти в галузі репродуктології з України, Росії, Казахстану, Франції, Іспанії, Німеччини, США. Значну увагу було приділено сучасному стану репродуктивної медицини, проблемам передімплантаційної діагностики ембріона, профілактиці ускладнень та лікуванню пацієнток при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).



О.М. Юзько, д.мед.н., професор, президент Української асоціації репродуктивної медицини представив увазі слухачів доповідь на тему «Допоміжні репродуктивні технології в Україні».

Охорона здоров'я матері та дитини з огляду на складну демографічну ситуацію є пріоритетним напрямком державної політики України. У даний час із 7,2 млн сімей 4,5 млн мають лише одну дитину, 2,2 млн — дві і тільки 458 тис. родин мають трьох дітей. У 2008 р. кількість дітей на одну жінку становила 1,3–1,4 в сільських районах та 0,9 у місті, тоді як у Німеччині — 1,37, у Швеції — 1,75, в Англії — 1,74.

Клініки репродуктивної медицини в Україні активно розвиваються. Сьогодні їх налічується 36, з них 6 — державної форми власності, 15 — є учасниками реєстру Європейської асоціації репродукції людини та ембріології (The European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), тож пацієнти мають куди звернутися за відповідною допомогою.

У 2009 р. кількість розпочатих циклів ДРТ становила 10 522. Цей показник дещо менший за відповідний 2008 р. (10 982), що пов'язано зі складною економічною ситуацією в Україні. У деяких клініках (Академічна клініка, м. Київ; відділення ДРТ Українського державного інституту репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика; Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини; Клініка репродуктивної медицини «Ремеді-Він», м. Вінниця; Львівська клініка репродукції людини «Альтернатива») за звітний період цикли ДРТ взагалі не проводилися, частина клінік не надала звітів.

Нижче наведена структура розпочатих циклів ДРТ станом на 2009 р.:

- інтрацитоплазматичне введення одиначного сперматозоїда (Intra Cytoplasmic Sperm Injection, ICSI) — 41,7%;
- екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ) (In Vitro Fertilisation, IVF) — 28,3%;
- цикли з перенесенням кріоконсервованих ембріонів — 19,2%;
- донорія ооцитів — 8,5%;
- запліднення сперматозоїдами, отриманими шляхом біопсії яєчка (Microsurgical Epididymal Sperm Aspiration/Testicular Sperm Extraction, MESA/TESE) — 1,7%;
- цикли з проведенням біопсії ембріона — 0,7%.

Серед причин безпліддя при розпочатих циклах ДРТ у 2008–2009 рр. частіше мали місце поєднані фактори — 31,41 і 30,9% відповідно; тільки трубний чинник — 31,68 і 23,96%; інший жіночий фактор — 15,47 і 21,6%; лише чоловічий фактор — 15,11 і 18,29%; ідіопатичне безпліддя — 5,05 і 4,61% відповідно.

Частота настання вагітності на 100 розпочатих циклів ДРТ 2009 р. становила 35,84% (у 2008 р. — 37,12%), що відповідає європейським показникам. Багатоплідна вагітність спостерігалась у 25,58% випадків. У 2009 р. 75,92% вагітностей закінчилися пологами. Частота лікувальних циклів ДРТ, кінцевий результат яких невідомий, становила 1,86%.

Серед ускладнень циклів ДРТ зафіксовано розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників — у 67 (1%) випадках на 6540 циклів, виникнення кровотеч — у 8 (0,1%) випадках на 5896 пункцій фолікулів. Крім того, при 47 (2,1%) із 2279 вагітностей було виконано редукцію плода.

У 2010 р. частка жіночого безпліддя становила 76,7%, чоловічого — 23,3%. Найвищий рівень поширеності жіночого безпліддя на 1000 жінок фертильного віку 2009 р. зареєстровано у Запорізькій області — 11,97. В інших областях цей показник був таким: у Чернігівській — 4,02, Вінницькій — 4,74, Житомирській — 4,86, Волинській — 4,48, Луганській — 2,23 (найнижчий).

Найвищий рівень поширеності чоловічого безпліддя на 1000 чоловіків дітородного віку за той же період зафіксовано у Запорізькій області — 7,68. В Одеській області цей показник становив 1,98, у Дніпропетровській — 1,48, у Хмельницькій — 1,53; найнижчий рівень — у Миколаївській (0,02), Чернівецькій (0,04) та Харківській (0,06) областях.



Проблема репродуктивної медицини в Україні полягає також у тому, що лише половина безплідних пар звертаються за допомогою до спеціалістів і лише чверть із них розпочинає лікування. Основною причиною недовантаження клінік пацієнтами і відносно невеликої кількості циклів ДРТ є низький рівень доходів населення.



Президент Російської асоціації репродукції людини, професор В.С. Корсак розповів про застосування ДРТ в Росії.

У 2011 р. в Росії зареєстровано 116 центрів репродуктивної медицини, але на відміну від України вони сконцентровані переважно на заході країни (Москва, Санкт-Петербург), що становить значну проблему для пацієнтів, які проживають у віддалених регіонах. У 2009 р. було виконано 40 961 лікувальний цикл ДРТ (288,7 циклів/млн осіб). Їх структура була такою:

- IVF (ЕКЗ) – 46,4%;
- ICSI – 33,6%;
- цикли з перенесенням кріоконсервованих ембріонів – 13,3%;
- донатія ооцитів – 5,3%;
- цикли з проведенням біопсії ембріона – 1,4%.

Частота настання вагітності на 100 розпочатих циклів ДРТ 2009 р. становила 33,75%. Закінчилися пологами 75,55% вагітностей. Серед ускладнень лікувальних циклів ДРТ були зареєстровані: розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників – 850 випадків, кровотечі при пункціях фолікулів – 54, виникнення ектопічної вагітності – 229 та один випадок смерті пацієнтки.

Таким чином, як зазначив доповідач, у Росії кількість центрів репродуктивної медицини та циклів ДРТ стрімко зростає, а стабільність основних якісних показників, що характеризують ДРТ, у цій ситуації є швидше позитивною, аніж негативною ознакою.



Свої аргументи на користь передімплантаційного генетичного скринінгу (Preimplantation Genetic Screening, PGS) висловив у доповіді «PGS – за» к.мед.н., директор клініки репродуктивної медицини «Надія» В.Д. Зукін.

Передімплантаційний генетичний скринінг – цедослідженняклітинпередімплантаційнихембріонів на виявлення генетичних і/або хромосомних порушень до перенесення ембріонів. Таким чином, PGS запобігає потраплянню ембріонів з аномальним числом хромосом (кількісні порушення каріотипу, анеуплоїдія) в порожнину матки.

PGS виконується у випадку багаторазових невдалих спроб ЕКЗ, при звичному невиношуванні вагітності нез'ясованої етіології, жінкам віком 38-42 років, при тяжкому чоловічому безплідді.

Для передімплантаційного генетичного скринінгу використовують такі методи біопсії ембріонального матеріалу: біопсія першого і другого полярних тілець (1-ша доба поділу ембріона), бластомера 8-клітинного ембріона (3-тя доба), морули (4-та доба), трофоектодермальна біопсія бластоцисти (5-та доба). Виявлено, що біопсія бластомера негативно впливає на репродуктивний потенціал ембріона в порівнянні з трофоектодермальною біопсією, яка на сьогодні має такі переваги:

- преселекція ембріонів;
- нижча частота мозаїцизму;
- краща виживаність ембріона;
- врахування як чоловічого, так і жіночого факторів;
- економічна ефективність.

Сьогодні використовують такі основні методи обстеження біоптату ембріона:

- PCR (полімеразна ланцюгова реакція, ПЛР);
- FISH (флуоресцентна гібридизація *in situ*);
- CGH (порівняльна геномна гібридизація, ПГГ).

Найчастіше в передімплантаційному скринінгу використовують FISH-метод діагностики генетичних і хромосомних порушень, проте він має певні обмеження, а саме:

- аналіз обмеженої кількості хромосом (до 11-12, золотий стандарт для визначення мутацій 13, 16, 18, X, Y хромосом);
- до 10% недіагностованих мутацій ембріонів;
- «накладання» сигналів;
- неможливість визначити мозаїцизм при роботі з однією клітиною.

Сутність методу CGH полягає у виділенні, диференційному флуоресцентному міченні геномної ДНК пацієнта та референт-контролі, але з подальшою гібридизацією на спеціальних чіпах з пресинтезованими фрагментами ДНК-матриць у кількості, достатній для репрезентативного представлення всього генома (від 5 тис. до 1 млн матриць на чіп). Надалі мікрочіп сканується, а зображення обробляється за допомогою спеціального програмного забезпечення. Ефективність даного методу сягає 96-97%.

Для виконання PGS при IVF необхідні такі умови: резерв яєчників, що дозволяє отримати не менше 10 яйцеклітин; відсутність тяжкого чоловічого фактора; наявність бластуляції $\geq 30\%$. Крім того, у клініці, де проводиться цикл IVF/PGS, мають бути стабільні результати при вітрифікації бластоцист (частота настання вагітності $> 40\%$) і відпрацьована техніка проведення



трофоектодермальної біопсії (виживаність ембріонів $\geq 95\%$).

На сьогодні найбільш перспективним у передімплантаційному генетичному скринінгу є підхід трофоектодермальна біопсія ембріона + дослідження методом CGH.

Таким чином, при використанні PGS буде збільшуватися кількість циклів ДРТ з перенесенням ембріонів без генетичних дефектів. Водночас частота настання вагітності має підвищуватися, а показник її переривання – знижуватися.



Г.В. Стрелко, к.мед.н, Інститут генетики репродукції, у доповіді «PGS – проти» висловила свої контраргументи щодо передімплантаційного генетичного скринінгу.

Останніми роками було опубліковано результати 11 рандомізованих досліджень, що не продемонстрували достовірного підвищення ефективності ДРТ після проведення PGS. Зважаючи на це, у клініках репродуктивної медицини було зменшено кількість або взагалі припинено проведення лікувальних циклів із застосуванням PGS.

Діагностичну ефективність передімплантаційного скринінгу ембріона можуть знижувати наступні фактори:

- високий рівень фрагментації першого полярного тільця;
- існування цитоплазматичного моста між полярними тільцями та ооцитом (можливість пошкодження ооцита під час біопсії);
- неповна та недостовірна інформація щодо хромосомного набору ембріона при біопсії полярних тілець: 30% аномалій плода – постзиготні (Munne, 1995);
- певні методи біопсії бластомерів для FISH можуть давати більше хибнопозитивних результатів;
- мозаїцизм ембріонів: до 75% – на 3-тю добу поділу, до 50-60% – на стадії бластоцисти;
- погана якість ядер;
- рівень анеуплоїдії при трофоектодермальній біопсії сягає 52%;
- виникнення мозаїцизму у 32,7%, мозаїцизму в поєднанні з анеуплоїдією – у 15,4% випадків (при трофоектодермальній біопсії).

Критеріями виключення при проведенні PGS є:

- мала кількість антральних фолікулів;
- низький відсоток запліднення (патоспермія, мала кількість ооцитів);
- знижена якість ембріонів (у жінок старшої вікової групи, при патології сперматозоїдів, яйцеклітин);
- висока вартість даного методу.

У результаті аналізу 2619 циклів без проведення PGS та 706 – із PGS було виявлено, що частота невиношування вагітності становила 30 і 21% відповідно. Немає переконливих даних щодо доцільності проведення циклу ДРТ у поєднанні з PGS у пацієнок з хронічним невиношуванням вагітності за відсутності безпліддя при нормальному каріотипі (гетерогенна група пацієнтів, висока вартість, відносно низька результативність). Однак пацієнткам із хронічним невиношуванням вагітності та безпліддям при нормальному каріотипі можна запропонувати проведення PGS з метою зниження частоти невиношування вагітності.

Результати досліджень не демонструють достовірного підвищення частоти настання вагітності в циклах із проведенням PGS у жінок старших вікових груп, при повторних невдалих спробах ДРТ, при чоловічому факторі безпліддя.

Отож, слід зазначити, що висока собівартість, значні затрати праці, необхідність суттєвих інвестицій в лабораторне обладнання і т.п. виступають не на користь рутинного застосування PGS з метою підвищення частоти настання вагітності в циклах ДРТ.



З доповіддю на тему «Профілактика порушень гемостазу у вагітних після екстракорпорального запліднення» виступила д.мед.н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО ім. П.Л. Шупика С.І. Жук.

До основних причин порушення гемостазу у вагітних після ЕКЗ належать:

- порушення функції печінки після тривалого застосування гормональних препаратів (підготовка до ЕКЗ, стимуляція супероуляції, гормональна підтримка виношування вагітності) – 36,7%;
- синдром гіперстимуляції яєчників – 31,2%;
- багатоплідна вагітність – 33,3%;
- синдром нижньої порожнистої вени – 50%;
- пізній гестоз вагітних – 67,2%;
- багатоводдя – 21,8%;
- захворювання серцево-судинної системи та інша (екстрагенітальна) патологія – 45,6%;
- варикозна хвороба – 12,7%;
- вік жінки ≥ 40 років – 1,1%;
- спадкові тромбофілії – 1,1%.

Співвідношення між порушеннями гемостазу та іншими акушерськими ускладненнями протягом гестаційного періоду виглядає так: у І триместрі – 37 і 63% відповідно, у II – 15 і 85%, у III – 57 і 43% відповідно. Отже, найчастіше порушення гемостазу виникають в останньому триместрі вагітності.



У жінок досліджують такі лабораторні показники системи гемостазу: кількість тромбоцитів, рівень фібриногену, міжнародне нормалізоване відношення, продукти деградації фібриногену і фібрину, О-димери, розчинні фібринмономерні комплекси, антитромбін III, агрегаційну активність тромбоцитів. Обстеження на спадкові тромбофілії (мутація Leiden, гена протромбіну, гіпергомоцистеїнемія та ін.) виконують у всіх вагітних після ЕКЗ.

У доповіді було розглянуто особливості медикаментозної профілактики основних причин порушень гемостазу у вагітних після ЕКЗ.

З метою запобігання порушенню функції печінки застосовують:

- дієтотерапію (для нормалізації функції гепатобіліарної системи);
- карсил (105-210 мг/доб перорально);
- гептрал (400-800 мг/доб внутрішньом'язово, внутрішньовенно);
- урсосан (10-15 мг/кг/доб);
- хофітол (по 2 таблетки 3 рази на добу);
- метіонін (по 0,5-1,5 г 3-4 рази на добу).

Профілактика синдрому гіперстимуляції яєчників при ЕКЗ передбачає:

- використання низькодозових протоколів індукції овуляції за допомогою рекомбінантних гонадотропінів;
- відмову від прийому гонадотропінів, виділених із сечі;
- відстрочене чи раннє введення хоріонічного гонадотропіну (ХГ) або відмову від введення ХГ із заміною тригера на агоніст гонадотропін-релізінг гормону;
- максимальну аспірацію усіх фолікулів розміром > 10 мм, а також ранню аспірацію фолікулів розміром < 10 мм;
- заміна ХГ гестагенами для підтримки лютеїнової фази;
- включення до схеми профілактики синдрому гіперстимуляції яєчників глюкокортикостероїдів (преднізолон або ін.) після перенесення ембріонів в порожнину матки.

Профілактика порушень гемостазу в II триместрі вагітності при багатоводді включає безперервний прийом одного з препаратів низькомолекулярного гепарину (НМГ) – фрагміну 120 МО/кг, клексану 100 МО/кг – під контр-

олем коагулограми; пентоксифіліну (2% – 5 мл внутрішньовенно 1 раз на добу курсами по 7-10 днів на 20-22-му, 28-30-му і 36-38-му тижнях вагітності) та одного з препаратів флебодинамічної дії (детралекс, ескузан, венорутон) в динаміці другої половини вагітності.

За наявності синдрому нижньої порожнистої вени та гестозу призначають один із препаратів НМГ профілактичною добовою дозою під контролем коагулограми та пентоксифілін за вищевказаною схемою.

У жінок у другій половині вагітності після ЕКЗ у разі багатоводдя використовують НМГ, лікарський засіб флебодинамічної дії і призначають патогенетичну, антибактеріальну та противірусну терапію за показаннями.

Для профілактики варикозної хвороби, окрім препарату НМГ та венотоніку, місцево призначають нефракціонований гепарин (ліотон 1000 гель, гепаринову мазь) та постійну еластичну компресію нижніх кінцівок.

Наявність екстрагенітальної патології у вагітних вимагає комплексного лікування за участю гематологів, кардіологів, ревматологів, ангіохірургів, ендокринологів та інших спеціалістів із тривалим застосуванням НМГ, антиагрегантів, препаратів, що покращують реологічні властивості крові та ін.

Профілактика порушень гемостазу у вагітних віком ≥ 40 років після ЕКЗ передбачає постійну корекцію функції печінки і дієтотерапію, а при порушенні жирового обміну – призначення пентоксифіліну та одного з препаратів НМГ під контролем коагулограми.

За наявності спадкових тромбофілій у динаміці усієї вагітності проводять медикаментозну патогенетично обґрунтовану корекцію гемостазу за участю гематолога. Динамічний контроль показників поглибленого дослідження гемостазу має проводитися на наступних строках гестації: 5-6, 10-12, 20, 24, 28, 32, 36, 38-40 тиж.

Наостанок доповідач відзначила, що проведення прегравідарної підготовки та процедури ЕКЗ з урахуванням параметрів гемостазу, їх якісний лабораторний контроль та правильна корекція порушень гемостазу сприяють достовірному підвищенню ефективності ЕКЗ із 17 до 60%.

Огляд підготував Олександр Шмерхльов



ДАЙДЖЕСТ

Перший генетичний маркер ризику розвитку ендометріозу

Ендометріоз зустрічається у 5-15% жінок репродуктивного віку. Частіше його виявляють у родичів пацієнток з цим захворюванням.

У 31% зі 132 обстежених хворих на ендометріоз була виявлена генетична мутація, що впливає на експресію гена KRAS, тоді як у загальній популяції кількість таких жінок становила 5,8%. Про це повідомляє доктор Х.С. Тейлор, директор відділення репродуктивної ендокринології та безпліддя в Єльському університеті (м. Нью-Хейвен, штат Коннектикут, США), який представив результати досліджень на щорічному конгресі Endometriosis Foundation of America.

Онкоген KRAS активує синтез білка, який передусім бере участь у регуляції клітинного поділу. Даний дефект, виявлений у жінок з ендометріозом, локалізувався в регуляторній ділянці гена KRAS: сайт зв'язування в 3'-нетранслюючій ділянці (3'-UTR) let-7 мікроРНК (мРНК). За словами Х.С. Тейлора, це єдина чітко визначена генетична причина ендометріозу.

У жінок із KRAS-варіантом алеля був помічений високий рівень проліферації та інвазії клітин ендометрія, що може сприяти їх проникненню в очеревину та кору яєчників. Як зазначає Х.С. Тейлор, цей механізм свідчить на користь загальноприйнятої теорії походження ендометріозу – наявність ретроградної менструації та подальшої імплантації й інвазії ендометріальних клітин у сприйнятливі тканини. Той факт, що це захворювання розвивається лише у частини жінок з ретроградною менструацією, яка є досить поширеним явищем, може бути пояснений наявністю у них такого варіанта алеля.

Оскільки дана мутація зустрічається тільки в підгрупі жінок з ендометріозом, то генетичне тестування не застосовується як інструмент скринінгу. Разом із тим виявлення KRAS-асоційованого ендометріозу дає змогу проводити скринінг членів

сім'ї хворої і має важливе значення для індивідуального підходу до лікування цієї патології.

Низка доказів свідчить про важливість даної генетичної мутації. Нагадаємо, що за результатами клінічного дослідження, у якому брали участь 132 жінки з ендометріозом, такий поліморфізм був виявлений у 31% пацієнток порівняно з 5,8% у контрольній групі. При цьому рівні KRAS-білка і мРНК в культурі клітин строми ендометрія були значно підвищені у жінок з KRAS-варіантом.

Х.С. Тейлор досліджував особливості клітин строми ендометрія в осіб з KRAS-варіантом та без нього. У порівнянні з клітинами жінок без ендометріозу, клітини у хворих з цією патологією, але без такого варіанта гена, були більш інвазивними і схильними до проліферації. Клітини у пацієнток з ендометріозом і KRAS-варіантом мали ще вищий рівень інвазії та проліферації.

У ході іншого експериментального дослідження клітини, взяті у хворих на ендометріоз, були пересажені в ниркові капсули мишей з імунodefіцитом. Клітини пацієнток з мутацією гена KRAS поширювалися швидше і мали більш низький рівень рецепторів прогестерону. Резистентність до прогестерону характерна для деяких жінок з ендометріозом.

Хворі з такою мутацією мають набагато нижчий рівень експресії let-7 мікроРНК, а не лише let-7a. Let-7 регулює експресію не тільки гена KRAS, але й багатьох інших генів. Коли let-7 інгібується, він більше не зупиняє експресію генів, що беруть участь у мітотичному сигналізованні, клітинному циклі, адгезії та міграції клітин. Ці результати показують, що успадкований поліморфізм сайту зв'язування let-7 мікроРНК в гені KRAS призводить до аномального росту ендометрія і розвитку ендометріозу.

Отже, виявлена у цих дослідженнях мутація гена KRAS – це вперше описаний генетичний маркер ризику ендометріозу.

A. Rothman Schonfeld
Internal Medicine News Digital Network, 2012

Анонс заходів на групе півріччя 2012 р.

Назва заходу, тема	Дата та місце проведення	Організація, відповідальна за проведення заходу (адреса, телефон оргкомітету)
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Невиношування вагітності. Сучасні технології в акушерстві та гінекології»	20-21 вересня, м. Миколаїв	Асоціація акушерів-гінекологів України 01034, м. Київ, вул. Стрітенська, 7/9 тел.: (044) 272-10-11
Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання діагностики та лікування онкогінекологічних захворювань»	27-28 вересня, м. Івано-Франківськ	ДУ «Національний інститут раку МОЗ України» 03022, м. Київ, вул. Ломоносова, 33/43 тел.: (044) 259-01-86, 257-40-49, факс: (044) 259-02-73
Науково-практична конференція «Сучасні проблеми репродуктивної ендокринології»	11-12 жовтня, м. Київ	ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» 04114, м. Київ-114, вул. Вишгородська, 69 тел.: (044) 430-36-94, 431-02-61, 431-02-03 ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»



Медицинские критерии приемлемости использования барьерных методов контрацепции

Вданное руководство включены рекомендации специалистов факультета полового и репродуктивного здравоохранения Королевского колледжа акушеров и гинекологов, разработанные в 2009 г., по использованию барьерных методов контрацепции разными категориями пациентов в зависимости от состояния их здоровья и наличия или отсутствия у них тех или иных патологий.

Цель этой работы состояла в выявлении прямых доказательств безопасности использования барьерных методов контрацепции пациентками при определенных условиях. Все рекомендации в руководстве обязательно базируются на:

- экстраполяции данных исследований, в которые были включены здоровые женщины;
- теоретических выводах о рисках и пользе применения контрацептивов;
- мнении экспертов.

Состояния, влияющие на использование каждого метода контрацепции, были отнесены к одной из четырех категорий.

Категории медицинских критериев приемлемости для использования барьерных методов контрацепции.

Категория 1 — состояния, при которых не существует никаких ограничений для использования метода контрацепции.

Категория 2 — состояния, при которых преимущества использования метода в целом превосходят теоретические или доказанные риски.

Категория 3 — состояния, при которых теоретические или доказанные риски обычно превышают преимущества использования метода. Применение метода требует решения клинициста и/или направления к специалисту по контрацепции, так как использование метода не рекомендуется, за исключением случаев, когда более безопасный метод не доступен.

Категория 4 — состояния, при которых применение метода контрацепции представляет собой неприемлемый риск для здоровья.

Барьерные методы контрацепции: мужские латексные презервативы, мужские и женские полиуретановые презервативы, бесспермицидные презервативы (П), диафрагмы (со спермицидом) и цервикальные колпачки (Д)	Если есть риск возникновения инфекций, передающихся половым путем (ИППП), или ВИЧ (в т.ч. во время беременности и в послеродовом периоде), необходимо рекомендовать правильное и постоянное использование презервативов либо отдельно, либо в сочетании с другим методом контрацепции. Мужские презервативы снижают риск заражения ИППП/ВИЧ		
Женщины с заболеваниями, не совместимыми с беременностью, должны быть информированы, что барьерные методы контрацепции не подходят тем, кто не использует их регулярно и правильно, поскольку именно с этим связана их эффективность			
Состояния/заболевания	Категория		Разъяснения/доказательства
	П	Д	
Персональные характеристики и репродуктивный анамнез			
Беременность	-	-	Ни один из этих методов не используется с целью контрацепции во время беременности. Однако для женщин, которые относятся к группе риска заражения ИППП/ВИЧ, в течение беременности рекомендуется правильное и постоянное использование презервативов
Возраст:			
а) от возраста менархе до 40 лет	1	1	
б) ≥ 40 лет	1	1	



Продолжение таблицы

Состояния/заболевания	Категория		Разъяснения/доказательства
	П	Д	
Роды в анамнезе: а) нерожавшие б) рожавшие	1 1	1 2	Более высокий риск неэффективности применения цервикального колпачка может наблюдаться у рожавших женщин по сравнению с нерожавшими. Однако это может быть связано с некорректным его использованием, а не с реальной неэффективностью.
Послеродовая контрацепция: а) в период до 6-й недели после родов б) в период после 6-й недели после родов	1 1	- 1	Это касается любых родов, включая мертворождение, начиная с 24-й недели гестации. Диафрагмы и колпачки не подходят для использования в первые 6 нед после родов, до полной инволюции матки.
После аборта: а) I триместр б) II триместр в) недавний постсептический аборт	1 1 1	1 - 1	Включает спонтанные и индуцированные аборты < 24 нед гестации. Диафрагмы и колпачки не подходят для использования в течение 6 нед после аборта во II триместре.
Эктопическая беременность	1	1	
Операции на органах малого таза в анамнезе	1	1	
Курение: а) возраст < 35 лет б) возраст ≥ 35 лет • < 15 сигарет в день • ≥ 15 сигарет в день • отказ от курения < 1 года тому назад • отказ от курения > 1 года тому назад	1 1 1 1 1	1 1 1 1 1	Инфаркт миокарда редко встречается у женщин репродуктивного возраста. Курение – один из главных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В целом смертность сильно связана с курением. Повышенная смертность у заядлых курильщиков очевидна, начиная с 35 лет. С увеличением количества выкуриваемых в день сигарет повышается частота инфарктов миокарда.
Ожирение: а) ИМТ ≥ 30-34 кг/м ² б) ИМТ ≥ 35 кг/м ²	1 1	1 1	Увеличение или уменьшение веса на 3 кг должно насторожить женщину относительно того, насколько ей подходит диафрагма.
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)			
Сочетание нескольких факторов риска, вызывающих возникновение ССЗ: пожилой возраст, курение, сахарный диабет, артериальная гипертензия (АГ), ожирение	1	1	
АГ: а) контролируемая АГ б) постоянно повышенное артериальное давление (АД) при корректном измерении: • систолическое АД > 140-159 мм рт. ст., диастолическое > 90-94 мм рт. ст. • систолическое АД ≥ 160 мм рт. ст. или диастолическое ≥ 95 мм рт. ст. в) сосудистое заболевание	1 1 1 1	1 1 1 1	Для всех категорий гипертензии классификация базируется на допущении, что никаких других факторов риска для развития ССЗ не существует. При наличии множественных факторов риска общий риск сердечно-сосудистых заболеваний значительно повышается. Одноразового измерения АД недостаточно для того, чтобы предположить наличие у женщины гипертонической болезни. Если АД повышенное, его следует измерить повторно по окончании консультации. При повышенном АД его необходимо измерять не менее двух раз ежемесячно. ССЗ включают: ишемическую болезнь сердца (ИБС), проявляющуюся стенокардией; периферическое сосудистое заболевание, представленное перемежающейся хромотой; гипертоническую ретинопатию; транзиторные ишемические атаки.
Повышенное АД во время беременности в анамнезе (при условии, что в настоящее время оно находится в пределах нормы и корректно измеряется)	1	1	



Состояния/заболевания	Категория		Разъяснения/доказательства
	П	Д	
Венозные тромбозы (ВТЭ): а) ВТЭ в анамнезе б) текущие ВТЭ (при проведении антикоагулянтной терапии) в) семейный анамнез ВТЭ • ближайшие родственники в возрасте < 45 лет • ближайшие родственники в возрасте ≥ 45 лет г) объемные хирургические вмешательства: • без длительной иммобилизации • с длительной иммобилизацией д) малые операции без иммобилизации е) иммобилизация, не связанная с операцией, например использование кресла-каталки, изнуряющая болезнь	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	1 1 1 1 1 1 1 1 1 1	ВТЭ включают тромбоз глубоких вен и тромбоз легочной артерии. ВТЭ относятся к заболеваниям, для лечения которых до сих пор используют антикоагулянты. Семейный анамнез ВТЭ может указывать клиницистам, что у пациентки имеется повышенный риск развития тромбозов. Вместе с тем семейный анамнез не может свидетельствовать о наличии тромбофилии. Более того, даже если подтверждена генетическая тромбофилия, не у каждой женщины развивается ВТЭ. Под объемными хирургическими вмешательствами подразумевают проведение операции > 30 мин. Процедуры с высоким риском возникновения ВТЭ включают общие или ортопедические хирургические операции, травматологические вмешательства, нейрохирургические операции. Малые операции выполняются < 30 мин (например, лапароскопическая стерилизация или артроскопия коленного сустава). Удаление варикозных вен имеет низкий риск возникновения ВТЭ. Иммобилизация при госпитализации в связи с острой травмой, острым заболеванием или параличом ассоциирована с высоким риском возникновения ВТЭ.
Генетически обусловленные нарушения в системе свертывания крови (в т.ч. мутации генов, кодирующих фактор свертывания V Лейдена, протромбин, дефицит белков S, C и антитромбина)	1	1	Обычные обследования не подходят из-за редкой встречаемости заболеваний и дороговизны исследований.
Тромбоз поверхностных вен:			
а) варикозное расширение вен	1	1	
б) поверхностный тромбофлебит	1	1	
ИБС в анамнезе или в настоящее время	1	1	
Инсульт, включая транзиторные ишемические атаки	1	1	
Установленные гиперлипидемии	1	1	Обычные обследования не подходят из-за редкой встречаемости заболеваний и дороговизны исследований. Уровень липидов крови в отдельности является слабым прогностическим показателем риска развития ИБС. В Великобритании обследование и лечение ориентированы на пациентов с наиболее высоким риском возникновения ИБС. Категории риска будут различаться в зависимости от наличия ранней ИБС и других факторов риска. Общая гиперхолестеринемия и семейная комбинированная гиперлипидемия ассоциируются с повышением риска развития ИБС, но обычно это происходит в возрасте ≥ 60 лет. Частота встречаемости семейной гиперхолестеринемии (аутосомно-доминантной) – 1:500. У пациентов с такими состояниями риск развития ранней ИБС в 4 раза выше.
Врожденные и приобретенные пороки сердца:			
а) неосложненные	1	1	При заболеваниях сердечных клапанов наблюдается стеноз и /или недостаточность какого-либо из клапанов (аортальный стеноз, митральная регургитация, патология трикуспидального клапана, стеноз легочных артерий). Врожденные заболевания сердца: аортальный стеноз, дефекты межпредсердной перегородки, дефект атриовентрикулярной перегородки, кардиомиопатия (гипертрофическая или дилатационная), коарктация аорты, сложная транспозиция магистральных сосудов, врожденная корригированная транспозиция магистральных сосудов, аномалия Эбштейна, синдром Эйзенменгера, открытый боталлов проток, атрезия легочных артерий, стеноз легочных артерий, тетрада Фалло, тотальная аномалия соединения легочных вен, атрезия трикуспидального клапана, truncus arteriosus, дефект межжелудочковой перегородки.
б) осложненные (легочной гипертензией, фибрилляцией предсердий, подострым бактериальным эндокардитом в анамнезе)	1	2	



Продолжение таблицы

Состояния/заболевания	Категория		Разъяснения/доказательства
	П	Д	
Неврологические состояния			
Головная боль: а) немигренозная (легкой или тяжелой степени) б) мигрень без ауры, в любом возрасте в) мигрень с аурой, в любом возрасте г) мигрень с аурой в анамнезе (≥ 5 лет), в любом возрасте	1 1 1 1	1 1 1 1	Головная боль – это обычный симптом, который может наблюдаться у женщин репродуктивного возраста. Классификация зависит от правильной диагностики сильной мигренозной головной боли, осложненной аурой. К симптомам ауры относятся: гомонимная гемианопсия, односторонняя парестезия и/или онемение, односторонняя слабость и афазия или не поддающееся классификации расстройство речи. Симптомы со стороны глаз прогрессируют от усиления яркости видимого спектра (фигуры в виде звездочек возле точки фиксации со светящимися краями) до скотом (яркие фигуры, которые постепенно увеличиваются в размере). Вспышки света не классифицируются как аура. Аура возникает до наступления головной боли.
Эпилепсия	1	1	
Депрессивные расстройства			
Депрессивные расстройства	1	1	
Заболевания молочных желез (МЖ) и репродуктивного тракта			
Вагинальные кровотечения невыясненной этиологии (при подозрении на более тяжелое заболевание), до уточнения диагноза	1	1	Если подозревается беременность или основное патологическое состояние (например, злокачественное образование в полости таза), это следует оценить и после этого скорректировать категорию.
Эндометриоз	1	1	
Доброкачественные опухоли яичников (включая кисты)	1	1	
Тяжелая дисменорея	1	1	
Гестационная трофобластическая болезнь (пузырный занос): а) низкий или неопределяемый уровень β-хорионического гонадотропина человека (β-ХГЧ) б) постоянно повышенный уровень β-ХГЧ или злокачественное новообразование	1 1	1 1	Гестационная трофобластическая болезнь включает пузырный занос, инвазивный пузырный занос, трофобластическую опухоль плацентарной площадки.
Цервикальный эктропион	1	1	
Цервикальная интраэпителиальная неоплазия	1	1	Колпачки не должны быть использованы. Нет ограничений по использованию диафрагм.
Рак шейки матки (для пациенток, ожидающих лечения)	1	1	Колпачки не должны быть использованы. Нет ограничений по использованию диафрагм.
Заболевания МЖ: а) недиагностированное заболевание б) доброкачественные заболевания МЖ в) отягощенный семейный анамнез по раку МЖ г) носители известных генных мутаций, связанных с раком МЖ (например BRCA1) д) рак МЖ • текущий • рак в анамнезе, без проявления болезни в течение 5 лет	1 1 1 1 1 1	1 1 1 1 1 1	
Рак эндометрия	1	1	
Рак яичников	1	1	



Продолжение таблицы

Состояния/заболевания	Категория		Разъяснения/доказательства
	П	Д	
Фибромиома матки а) без деформации полости матки б) с деформацией полости матки	1 1	1 1	
Анатомические аномалии	1	Не применимо	Диафрагма не может быть использована при определенных случаях пролапса. Применение колпачка не подходит для пациенток с явно деформированным строением шейки матки.
Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ): а) ВЗОМТ в анамнезе (при условии отсутствия факторов риска ИППП) б) текущее ВЗОМТ	1 1	1 1	
ИППП: а) хламидийная инфекция • симптоматическая • асимптоматическая б) текущий гнойный цервицит или гонорея в) другие ИППП (исключая ВИЧ и гепатиты) г) вагиниты (в т.ч. вагинальный трихомониаз и бактериальный вагиноз) д) повышенный риск заражения ИППП	1 1 1 1 1 1	1 1 1 1 1 1	
ВИЧ/СПИД			
Высокий риск ВИЧ-инфицирования	1	3	Повторное и высокодозное использование спермицида ноноксинол-9 связано с повышенным риском повреждений гениталий, которые могут повышать риск ВИЧ-инфицирования.
ВИЧ-инфицированные: а) не проводится антиретровирусная терапия б) используется антиретровирусная терапия	1 1	3 3	Повторное и высокодозное использование спермицида ноноксинол-9 связано с повышенным риском повреждений гениталий, которые могут повышать риск заражения ВИЧ или другими инфекциями.
СПИД (с использованием антиретровирусных препаратов)	1	3	Диафрагмы и колпачки могут быть применены, но также необходимо использование презервативов для снижения риска передачи ВИЧ и других ИППП.
Другие инфекции			
Шистосомоз: а) неосложненный б) осложненный фиброзом печени	1 1	1 1	
Туберкулез: а) нетазовый б) органов малого таза	1 1	1 1	
Малярия	1	1	
Синдром токсического шока в анамнезе (СТШ)	1	3	Рекомендуемое использование диафрагм (и губок) связано с высоким риском развития менеструального СТШ.
Инфекция мочевых путей	1	2	
Эндокринные нарушения			
Диабет: а) анамнез гестационного диабета б) несосудистое заболевание • неинсулинозависимый • инсулинозависимый в) нефропатия/ретинопатия/нейропатия г) другие сосудистые заболевания	1 1 1 1 1	1 1 1 1 1	



Продолжение таблицы

Состояния/заболевания	Категория		Разъяснения/доказательства
	П	Д	
Патология щитовидной железы: а) простой зоб б) гипертиреоидная форма в) гипотиреоидная форма	1 1 1	1 1 1	
Патология желудочно-кишечного тракта			
Заболевания желчного пузыря: а) с симптомами • после холецистэктомии • после медикаментозного лечения • текущие б) бессимптомные	1 1 1 1	1 1 1 1	
Холестаз в анамнезе: а) ассоциируемый с беременностью б) возникший на фоне приема КОК	1 1	1 1	
Вирусные гепатиты: а) острый период б) носительство в) хронические	1 1 1	1 1 1	
Циррозы: а) средней степени тяжести (компенсированный, без осложнений) б) тяжелый (декомпенсированный)	1 1	1 1	При тяжелых (декомпенсированных) циррозах развиваются обширные осложнения (асцит, желтуха, энцефалопатия или гастроинтестинальные кровотечения).
Опухоли печени: а) доброкачественная: • фокальная узелковая гиперплазия • гепатоцеллюлярная аденома б) злокачественные (гепатома)	1 1 1	1 1 1	
Воспалительные заболевания кишечника, включая болезнь Крона и неспецифический язвенный колит	1	1	
Анемии			
Талассемия	1	1	
Серповидноклеточная анемия	1	1	
Железодефицитная анемия	1	1	
Болезнь Рейно			
а) первичная б) вторичная: • без волчаночного антикоагулянта • при наличии волчаночного антикоагулянта	1 1 1	1 1 1	
Ревматологические заболевания			
Системная красная волчанка (СКВ): а) позитивные (или неизвестные) антифосфолипидные антитела б) тяжелая тромбоцитопения в) иммуносупрессивная терапия г) ни один из вышеперечисленных факторов	1 1 1 1	1 1 1 1	У пациенток с СКВ имеется повышенный риск развития ИБС, инсультов и ВТЭ. Категоризация базируется на допущении, что других факторов риска возникновения сердечно-сосудистых заболеваний нет. При наличии таких факторов риска категорию следует скорректировать.
Чувствительность к протеинам латекса	3	3	Относится только к латексным презервативам/диафрагмам.



Подростковая контрацепция и репродуктивное здоровье молодежи: понять, предупредить, защитить...



И.В. Бабенко-Сорокопуд, к.мед.н., Донецкий региональный центр охраны материнства и детства, руководитель Клиники, дружественной к молодежи

Сохранение репродуктивного потенциала подростков и молодежи — возможность реализации детородной функции в фертильном возрасте с рождением здорового ребенка — одна из важнейших медико-социальных проблем всех развитых стран мира

Профессор И.А. Тучкина

Одна из главных функций женщины — выносить и родить здорового ребенка; одна из главных функций врача-гинеколога — сохранить репродуктивное здоровье женщины.

Между тем медико-демографическая ситуация в Украине характеризуется снижением рождаемости, что во многом связано с неудовлетворительным состоянием репродуктивного здоровья молодежи, вступившей в фертильный возраст. Именно в этом возрасте завершается физическое и психическое развитие, половое созревание, формируется репродуктивный потенциал. Однако, к сожалению, для этого периода характерны и основные дисфункциональные нарушения, в т.ч. и в репродуктивной сфере [1, 2]. Согласно последним данным, количество бесплодных пар в Украине составляет до 15%. Причин, приводящих к этим нарушениям, очень много, в частности раннее начало половой жизни, свободное сексуальное поведение, пренебрежительное отношение молодых людей к своему здоровью, либерализация взглядов на гендерные взаимоотношения, потеря моральных ориентиров, повышение частоты и расширение спектра инфекций, передающихся половым путем (ИППП). По данным ВОЗ, ежегодно 15 млн подростков в возрасте 15-19 лет рожают детей, 4 млн делают аборт и почти у 100 млн выявляют ИППП. Репродуктивное здоровье несовершеннолетних должно находиться в центре внимания медиков, социальных работников, демографов, поскольку сегодняшние подростки — родители поколения ближайшего будущего.

Сегодня особую актуальность представляет снижение возраста начала половой жизни и, как

следствие, увеличение количества родов, аборт и рост распространенности ИППП среди подростков. По данным исследований, проведенных за последние годы, около 50% подростков имеют опыт сексуальных взаимоотношений, а средний возраст начала половой жизни составляет 15 лет. В связи с биологическими особенностями, связанными с незрелостью шейки матки и характером микрофлоры половых путей, девушки-подростки более восприимчивы к ИППП. Увеличение количества непланируемых беременностей и их прерывание с последующими осложнениями также напрямую ведут к расстройствам менструального цикла, вторичному бесплодию, воспалительным заболеваниям органов малого таза и т.д. Указанные факторы становятся причиной ухудшения репродуктивного здоровья и снижения репродуктивного потенциала молодежи. В то же время, несмотря на активную пропаганду масс-медиа по использованию контрацептивных методов, установлено, что при первом половом контакте абсолютное большинство молодежи не применяет никаких противозачаточных средств! Чаще всего это связано с незапланированным сексуальным контактом и отсутствием даже презерватива... Кроме того, пугает факт, что по данным различных исследований 44% девочек-подростков имеют более одного полового партнера, до 53,5% — к 19 годам успевают сменить от трех до шести партнеров; в то же время они сами или их партнеры не хотят использовать презерватив. Мотивация при этом следующая: «мы доверяем друг другу», «презерватив — это угроза сексуальным удовольствиям», «за наличие презерватива должен отвечать мужчина», «при



нерегулярных половых контактах — очень низкий риск забеременеть». На вопрос о защите от ИППП девушки с удивлением заявляют: «Я девственница, ничем не болею, а половой партнер из благополучной семьи, значит секс безопасный! Зачем предохраняться?» Очень важно помнить, что подобные утверждения-мифы характерны для многих девушек юного возраста. Неудивительно, что за последнее десятилетие в стране по-прежнему наблюдается тенденция к росту распространенности ИППП, а количество абортов в Украине в 2011 г. составило 156 193.

В последние годы в развитии сексуальных отношений девушки 15-18 лет чаще отдают предпочтение мужчинам старше 30 лет, уже имеющим сексуальный опыт. Иными словами, повышается вероятность своеобразного «обмена инфекциями» между двумя возрастными группами.

Важную роль в сохранении фертильности играют методы контрацепции, которые не только защищают от непланируемой беременности, но и снижают риск заражения ИППП.

Об этом необходимо помнить врачам всех специальностей, которые сталкиваются с подростками, так как, к примеру, причинами нарушений репродуктивной функции зрелой женщины могут быть негативные последствия незащищенных половых контактов и неосведомленность о контрацепции в юности [2]. Зарубежный опыт свидетельствует, что пропаганда воздержания от раннего начала половой жизни не всегда приносит ожидаемый эффект. Гораздо большее значение следует придавать профилактике ИППП и предотвращению нежеланной беременности. Ведь зачастую на приеме у гинеколога консультирование по поводу контрацепции с юными пациентками совсем не проводится. У подростков наблюдается низкая потребность в получении информации непосредственно от врача (чаще советуются с подругой, пользуются интернетом), и они редко приходят на прием к специалисту именно с вопросами о контрацепции. Вместе с тем возникающие у них сексуальные потребности потенциально выливаются в ранние половые контакты, непланируемую беременность и заражение ИППП, которые влекут за собой последствия, оказывающие неблагоприятное влияние на дальнейшую репродуктивную функцию и здоровье. Для этих пациенток также характерны сухость во влагалище и, как следствие, высокая частота травматизации и инфицирования половых путей, в т.ч. папилломавирусной инфекцией. Именно поэтому инициативу консультации по вопросам контрацепции должен взять на себя врач.

При рекомендации метода контрацепции необходимо учитывать возможную принадлежность пациенток к группе риска и наличие у них дополнительных заболеваний. В основном причиной визита подростка к гинекологу являются нарушения менструальной функции (НМФ) или подозре-

ние на ИППП. В этой связи у врачей, корректирующих подобные проблемы, возникает соблазн назначить КОК с целью восстановления менструальной функции и одновременно контрацепции, но без учета в анамнезе факта экстрагенитальной патологии, наличие которой — также распространенное явление. Так, только по данным проведенного ретроспективного клинико-статистического анализа историй болезни пациенток отделения детской и подростковой гинекологии Донецкого регионального центра охраны материнства и детства выявлено, что среди больных с НМФ у 37,0% девочек имелись дефицит массы тела и симптомы психоэмоциональных расстройств [3]. Отмечен также высокий процент экстрагенитальной патологии: органов пищеварения (печени, желчного пузыря) — 79,9%; ЛОР-органов — 37,1%; органов мочевыделительной системы — 35,0%. Вместе с тем нейрофизиологическое исследование позволило выявить в 33,0% случаев признаки дисфункции стволово-диэнцефальных структур мозга [5]. Мы пришли к выводу, что наличие НМФ при этом следует рассматривать как защитную реакцию, требующую лечения основной патологии, ликвидации пищевого и витаминного дефицита и излишних психологических нагрузок. Поэтому назначение КОК не решит проблему, а только усугубит ситуацию, учитывая побочные явления этих контрацептивов и противопоказания к их назначению пациенткам с экстрагенитальной патологией. К тому же врачу следует принимать во внимание мнение пациентки и ее готовность использовать препараты, содержащие гормоны.

Согласно рекомендациям ВОЗ и нашим наблюдениям, контрацептивы, рекомендованные таким девушкам-подросткам, должны быть безопасными, эффективными, доступными и удобными в применении. Кроме того, они не должны оказывать негативного влияния на менструальную функцию, а обеспечивать быстрое восстановление репродуктивной способности после их отмены и, конечно, предупреждать заражение ИППП.

Контрацептивы с наиболее высокими показателями предупреждения нежелательной беременности (оральные контрацептивы, внутриматочные системы, влагалищное кольцо) не обеспечивают защиту от ИППП, воспалительных заболеваний органов малого таза и имеют ряд противопоказаний к использованию. Поэтому мы рекомендуем только барьерные методы, которые в определенной степени защищают от ИППП. Существует два метода барьерных контрацептивов: механический (презервативы) и химический (спермициды). К сожалению, сегодня стоимость презервативов не позволяет относить их к доступным методам контрацепции. К тому же всегда необходимо обращать внимание на условия хранения. Так, срок хранения презервативов, по разным стандартам, — от 2 до 5 лет. Однако большую опасность для их качества представляют высокая температура,



солнечный свет и вещества, которые влияют на латекс, например масло. Не следует использовать презерватив, индивидуальная упаковка которого измята, повреждена или негерметична, а также если он липкий. Презервативы рекомендуют хранить в сухом прохладном месте, по возможности дальше от солнечных лучей. Но кто может ответить за результаты транспортировки и хранения презервативов в киосках, автоматах? Необходимо помнить, что при нарушении условий хранения качество презерватива может ухудшиться без видимых изменений. К тому же не от всех заболеваний презерватив способен защитить. Некоторые инфекции передаются при контакте с кожей. ИППП, вызывающие кожные поражения (герпес, остроконечные кондиломы), могут находиться на участках, не закрытых презервативом, например на коже мошонки, вокруг анального отверстия. При контакте незащищенной презервативом кожи или слизистых оболочек с такими участками может произойти инфицирование. К тому же в исследованиях приводятся различные данные о вероятности разрыва презерватива во время полового акта — от 1 до 8% случаев. Частые разрывы презервативов происходят из-за таких «факторов пользователя», как техника и опыт, количество смазки, соответствие размера презерватива и т.д. Необходимо также убедить партнера пользоваться презервативом. Зачастую сделать это довольно трудно. Вроде уже всему миру понятны плюсы его использования — и от заболеваний защищает, и от беременности предохраняет. Кажется, ну какие еще аргументы нужны? Ан нет, оказывается, многие находят и минусы: процесс надевания презерватива отвлекает от главного, в нем ничего не чувствуют, да и вообще как-то неловко... В целом, при соблюдении всех правил использования и хранения презерватив является надежным методом контрацепции (индекс Перля 2-14). В противном случае даже при его использовании может наступить беременность [20].

С учетом вышеуказанных причин идеальной является рекомендация использования подростками комбинированного метода — презерватива и спермицида.

Механизм контрацептивного действия спермицидов комплексный. Он основан на способности активного ингредиента уплотнять влагалищную слизь, образуя дополнительную преграду для движения сперматозоидов, и разрушать сперматозоиды за несколько секунд (не более 60 с). Такое требование к временному интервалу объясняется способностью сперматозоидов уже через несколько секунд после эякуляции достигать канала шейки матки, а через 90 с — маточных труб. Основными преимуществами спермицидов перед хорошо зарекомендовавшими себя гормональными и внутриматочными средствами, являются снижение риска заражения ИППП и отсутствие системного воздействия на организм женщины. Кроме того,

спермициды могут использоваться в любой жизненный период сексуально активной женщины (девушками-подростками, кормящими матерями после рождения ребенка), применяться в течение продолжительного периода времени, а также сочетаться с другими методами контрацепции, в т.ч. и барьерными механическими средствами (колпачки, диафрагмы, презервативы). Они также могут быть использованы в качестве лубриканта.

Единственным спермицидом с доказанной эффективностью является местный негормональный контрацептив Фарматекс. Созданный на основе бензалкония хлорида, он является одновременно и спермицидом, и антисептиком. Из-за отсутствия системных побочных эффектов, Фарматекс можно назначать пациенткам с различной экстрагенитальной патологией в анамнезе. Для нас также важно разнообразие форм, что дает возможность каждой девушке выбрать для себя наиболее удобную форму.

Впечатляют и некоторые факты эффективности препарата:

- Фарматекс вызывает полное разрушение 10 млн сперматозоидов в течение 10 с [18];
- Фарматекс — сильный антисептик (имеет бактерицидный и вирусоцидный эффекты), причем доказано, что бензалкония хлорид в концентрации 0,05% подавляет ВИЧ-1-инфекцию в секретах половых органов серопозитивных пациентов *in vivo* [19].

Согласно нашим наблюдениям и результатам многочисленных исследований, препарат хорошо переносится, сохраняет нормальную влагалищную микрофлору, не усугубляет экстрагенитальные заболевания. При этом отсутствует супрессорный эффект на показатели секреторного иммунитета у таких пациенток. Для полной защиты от ИППП рекомендуется применение подстраховочной контрацепции. Использование Фарматекса в комбинации с латексным презервативом значительно снижает риск развития ИППП у подростков и риск бесплодия как их возможного последствия.

При анализе результатов многоцентровых исследований (применение Фарматекса в виде вагинальных тампонов и свечей в течение 5-12 мес) выявлена высокая контрацептивная эффективность препарата. Индекс Перля составил 3,2 (12 из 565 женщин). Во всех случаях беременность наступила вследствие нарушения правил использования контрацептива, что свидетельствует о необходимости более полного и детального консультирования пациенток. Согласно тем же источникам, правильное применение спермицидов делает метод еще более эффективным. Результаты лабораторных исследований 72 сексуально активных девочек-подростков демонстрируют их позитивное влияние и на микробиоценоз влагалища. Данные бактериоскопии и pH-метрии в динамике свидетельствуют о сохранении нормальной флоры влагалища с pH



3,8-4,5 и отсутствии супрессорного эффекта Фарматекса на показатели секреторного иммунитета, что нередко (более чем в 2 раза чаще) позволяет отказаться от использования антибактериальной терапии при возникновении неспецифических кольпитов [12]. Не выявлено изменений слизистой шейки матки при кольпоскопическом исследовании. При опросе пациенток 86,6% из них оценили приемлемость и переносимость Фарматекса как отличную и хорошую [11].

Важно помнить, что высокий уровень спермицидного и антисептического действия Фарматекса связан исключительно с тщательным соблюдением правил использования метода, указанных в инструкции. Эффективность местной контрацепции с помощью бензалкония хлорида обусловлена выполнением ряда простых правил. Во время консультирования гинеколог должен остановиться на особых указаниях по применению данного метода контрацепции:

- соблюдение интервала перед каждым половым контактом (со слов пациентки: «Дорогой, у нас есть еще 5 минут для ласк!!!» — положительный фактор);
- отсрочка использования мыла при проведении гигиенических процедур;
- ограничение применения препарата при повышенной чувствительности к нему.

Предлагая пациентке тот или иной вариант контрацепции, следует делать это в такой форме, чтобы не ущемлять ее права. Это предполагает предоставление ей возможности самостоятельно принять решение на основе полученной информации.

Достаточная эффективность и безопасность Фарматекса при грамотном использовании способствуют сохранению репродуктивного здоровья и должны являться основой контрацепции для девушек-подростков, особенно с НМФ на фоне экстрагенитальной патологии.

Литература

1. Тучкіна І.О. Віддалені результати реабілітації дівчат-підлітків з порушеннями статевого розвитку і менструальної функції у санаторно-курортних умовах / І.О. Тучкіна, М.А. Лісова // Розлади менструальної функції у дівчат-підлітків та їх віддалені наслідки: матеріали Всеукр. наук.-практ. конф. — Х., 2008. — С. 96-97.
2. Нарушение пищевого поведения — фактор риска нарушения менструальной функции у девочек-подростков / В.П. Квашенко, И.В. Бабенко-Сорокопуд, М.Ю. Сергиенко, О.В. Гончарова // Здоровье ребенка. — 2009. — № 1. — С. 12-14.
3. Чайка В.К. Нервная анорексия: учеб.-метод. пособие / В.К. Чайка, Л.А. Матыцина, И.В. Бабенко-Сорокопуд. — Донецк, 2004. — 28 с.
4. Матыцина Л.А. Роль клинико-патогенетических аспектов развития нарушений менструального цикла у девочек-подростков с нервной анорексией / Л.А. Матыцина, И.В. Бабенко-Сорокопуд, М.Ю. Сергиенко // Мед.-соц. пробл. семьи. — 2006. — Т. 11, № 3. — С. 143-147.
5. Некоторые патогенетические механизмы нарушений менструального цикла у девочек-подростков с нервной анорексией / В.П. Квашенко, И.В. Бабенко-Сорокопуд, Н.Я. Деревянко, В.Н. Черепков // 36. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2009. — С. 304-309.
6. Чайка В.К. Аменорея у девочек-подростков / В.К. Чайка, И.Б. Вовк, Л.А. Матыцина. — К.: Здоров'я, 2001. — 640 с.
7. Яковлева Э.Б. Состояние иммуногормонального фона у пациенток раннего репродуктивного возраста с патологическим пубертатным периодом / Э.Б. Яковлева, Н.В. Касьянова // Мед.-соц. пробл. — Т. 13, № 1-2. — С. 109-111.
8. Siboulet A., Bohbot J.M., Catalan F. Местная профилактика заболеваний, передающихся половым путем у женщин. — Институт Фурнье, Париж, Франция.
9. Яглов В.В. Применение спермицидов — эффективный метод профилактики аборт и инфекций, передающихся половым путем. — Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, Москва.
10. Бурбон Р., Тюри С., Зербид Д. Фарматекс в местной терапии вагинитов. — Университет Поля Сабатье, Тулуза.
11. Пустовит А. «Автономное» отцовство и материнство в Украине и за рубежом.
12. Мазная Е.Ю., Брюхина Е.В., Теплова С.Н., АLEXИНА Т.В. Состояние местного иммунитета и микрофлоры влагалища у подростков, использующих в качестве контрацепции спермицид «Фарматекс». — Уральская государственная медицинская академия дополнительного образования.
13. Вовк И.Б., Новик Л.М. Барьерные методы контрацепции: преимущества и недостатки. — Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», Киев.
14. Devision E.C. The age extremes for reproduction: Current implications for policy change / Devision E.C., Fukushima T. // Amer J. Obstet.Gynecol. — 2005. — Vol. 152, № 4. — P. 467-673.
15. Подольский В.В., Вовк И.Б., Корнацкая А.Г. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине // Здоровье женщины. — 2010. — № 4 (50). — С. 121-126.
16. Ломоносов К.М., Иванов О.П. Влияние фарматекса на течение бактериального вагиноза // РМЖ. — 2005. — С. 246-248.
17. Аборты и контрацепция в Украине. Стратегическая оценка политики, программ и исследований (отчет и рекомендации). — МЗ Украины, ВОЗ. — К., 2008. — 86 с.
18. Marmor D. Местная спермицидная контрацепция // Gynecol Obstet Fertil. — 2001. — № 29. — P. 705-713.
19. Wainberg M.A., Spira B., Bleau G., Thomas R. Инактивация вируса иммунодефицита человека 1 типа в жидкостной культуре ткани и в генитальных секретах с помощью спермицидного средства на основе бензалкония хлорида // J. Clin. Microbal., 1990. — № 28. — P. 156-158.
20. Инструкция к презервативу // Википедия.



Больше дней комфорта
и хорошего настроения!



Новости от компании «Рихтер Гедеон», или В единстве и гармонии

Внимание! Давайте познакомимся: Дарилия!

— Комбинированная контрацепция — это эволюция или революция в гинекологии?

Современные комбинированные оральные контрацептивы (КОК) — это единая гармония состава, фармакологических, профилактических и лечебных эффектов.

— Основной вопрос, который возникает у врача при выборе препарата КОК: как из многообразия современных продуктов выбрать один препарат, не так ли?

Главным принципом при выборе метода гормональной контрацепции является индивидуальный подход и концепция «В единстве и гармонии» с учетом показаний и противопоказаний к данному методу.

Новинка! КОК с дроспиреноном в режиме 24 + 4 стал доступнее.

— Предлагается Дарилия!

Новый КОК от компании «Рихтер Гедеон» в инновационном режиме 24 + 4, содержащий дроспиренон (3 мг) и низкую дозу этинилэстрадиола (20 мкг).

— Чем отличается препарат Дарилия от других КОК производства компании «Рихтер Гедеон»?

Это режим 24 + 4. Дарилия содержит дроспиренон с антиминералокортикоидным и антиандрогенным эффектом, за счет которого возможно выведение избытка жидкости из организма в результате превышения концентрации эстрогенов и снижение уровня свободных андрогенов в крови (Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., 2011). По сути, таким же эффектом обладает и КОК Мидиана.

— Режим 24 + 4 — это главное отличие Дарилии от других КОК компании «Рихтер Гедеон».

Это дополнительные дни антиминералокортикоидного и антиандрогенного действия за счет трех дополнительных таблеток и периода полувыведения дроспиренона 30-40 ч, что обеспечивает достаточную концентрацию дроспиренона в крови на протяжении цикла приема.

— Кому можно рекомендовать КОК Дарилию?

Дарилия, по мнению специалистов, — это контрацепция для женщин, например в возрасте до 20 и после 35 лет, рожавших и нуждающихся в пролонгированном режиме 24 + 4 с дополнительными свойствами (антиминералокортикоидным и антиандрогенным). Контрацепция именно для женщин с эмоциональными и физическими симптомами при предменструальном синдроме и предменструальном дисфорическом расстройстве, а также при гиперандрогенных состояниях (Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., 2012).

Перед назначением препарата Дарилия внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению (регистрационное удостоверение UA/11801/01/01 от 14.11.11 № 787).

Современная женщина может подобрать КОК по режиму применения. Дарилия и Мидиана расширяют возможности выбора для врача за счет разных режимов использования!

Возможность выбора как для врача, так и для пациенток делает метод гормональной контрацепции популярным, обеспечивающим гармонию желаний и возможностей. В единстве и гармонии — стиль современной контрацепции.

**NB! Дарилия — это доступный КОК в режиме 24 + 4 от компании «Рихтер Гедеон»
Больше дней комфорта и хорошего настроения! Спрашивайте Дарилию в аптеках с апреля 2012 г.!**



Современный взгляд на синдром преждевременной недостаточности яичников

П.Н. Веропотвелян, к.мед.н., заведующий отделением патологии репродуктивной функции человека; Н.П. Веропотвелян, к.мед.н., главный врач; А.А. Бондаренко
ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Синдром преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ) — мультифакторная патология, которая характеризуется вторичной гипергонадотропной аменореей на фоне дефицита половых стероидов и имеет многообразную симптоматику.

Несмотря на широкий арсенал патогенетически обусловленных средств гормональной коррекции, их назначение не всегда эффективно. В литературе дискутируется правомерность использования разных терминов для характеристики ПНЯ: «преждевременный климакс», «синдром истощения яичников», «преждевременная менопауза», «преждевременное истощение яичников», однако ни один из них в полной мере не подходит для описания данного состояния. Так, в исследованиях E. Kalu, N. Panay [29] доказано, что у пациенток с ПНЯ в 50% случаев наблюдается транзитное возобновление овариальной активности, а в 5-10% — может наступить беременность.

ПНЯ — комплекс патологических симптомов (вторичная аменорея, приливы жара к голове и верхней части туловища, повышенная потливость и другие вегетативные нарушения), возникающих у женщин в возрасте до 37-38 лет, у которых в прошлом менструальная и репродуктивная функции не были нарушены.

В.П. Сметник считает более целесообразным вместо «синдрома недостаточности яичников» использование термина «синдром истощения яичников» (СИЯ), тем самым подчеркивая, что при недостаточности функции любого органа всегда предполагается возможность ее компенсации с помощью патогенетической терапии [1].

Поскольку в генезе СИЯ основная роль принадлежит истощению фолликулярного аппарата яичников, лечение, направленное на стимуляцию функции яичников, нецелесообразно и небезопасно для здоровья женщины. Поэтому пациенткам с СИЯ обязательно следует назначать заместительную гормональную терапию (ЗГТ) до возраста естественной менопаузы, а далее — по показаниям [1]. Вместе с тем, как указы-

вают Г.И. Табеева и соавт., учитывая при этой патологии возможность спонтанного восстановления ритма менструаций, а также в 10-20% случаев наступление беременности на фоне ЗГТ и данные литературы, необходимо считать правомерным термин «преждевременная недостаточность яичников» [30].

Термин «гипергонадотропный гипогонадизм» является патогенетически более корректным, однако включает в себя патологию, характерную для первичной яичниковой аменореи (дисгенезии гонад). I.L. Lam, L.A. Schulz-Lobmeyr [31] в своих исследованиях отмечают необходимость разделения понятий «синдром резистентных яичников» и «синдром истощения яичников» (полное отсутствие в них фолликулярного пула и дегенеративные изменения в фолликулах).

Согласно литературным источникам, принято считать эти термины синонимами, определяющими разные фазы развития заболевания. При развернутой дискуссии ряд исследователей пришли к заключению о целесообразности принятия консенсуса в отношении обсуждаемой терминологии. В итоге была высказана мысль о необходимости возвращения к раннее предложенному Albright et. al. (1942) термину «преждевременная недостаточность яичников» [29].

У пациенток с СИЯ терапия, направленная на стимуляцию функции яичников, как правило, не эффективна, так как процесс необратим [1]. Частота этого синдрома, являющегося одной из форм преждевременной яичниковой недостаточности, в популяции составляет 1,65%.

До настоящего времени патогенез ПНЯ недостаточно изучен. Существует ряд теорий, объясняющих причины этой патологии.

Теория 1. Генетические аномалии, приводящие к гибели ооцитов и фолликулов, число которых уже при рождении уменьшено.

Генетические исследования показали, что у 46% пациенток с ПНЯ родственницы первой и второй степени родства отмечали нарушение менструальной функции (аменорею, олигоменорею, позднее наступление менархе), и сравнительно часто у них наблюдался преждевременный или ранний климакс



(в 37-42 года). Анализ этих данных указывает на семейную концентрацию генов, ответственных за проявление патологического состояния.

Е.А. Кириллова, В.П. Сметник (1989) наследственной причиной СИЯ считают мутацию гена, причем механизм наследования в конкретных семьях различен. Авторы отмечают, что наблюдается аутосомно-доминантный тип передачи патологического гена, а у 10-12% пациенток выявляются хромосомные аномалии в кариотипе [3].

Установлено, что у таких женщин в 16,4% случаев имеет место нарушение менструальной функции, в ряде случаев аналогичные аномалии отмечены у родственниц (матери, сестры). По мнению ряда авторов (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 2005) [1], на фоне неполноценного генома любые экзогенные воздействия (инфекция, интоксикация, стрессы и пр.) могут способствовать атрезии фолликулярного аппарата яичников.

А.Б. Лившиц и соавт. (2006) проводили генетические исследования пациенток, страдающих преждевременным истощением функции яичников. С использованием метода ДНК-анализа в группах лиц с СИЯ и доноров яйцеклеток проведено исследование мутации 769G → А гена *INH1* и аллельного полиморфизма области CGG-повторов в гене *FMR1*. Полученные данные стали новым доказательством участия генов *FMR1* и *INH1* в регуляции функционального резерва яичников. Y.M. van Kasteren et al. (1999) [5] указывают, что ПНЯ может наследоваться как по отцовской, так и по материнской линии по аутосомно-рецессивному и X-сцепленному типу наследования с неполной пенетрантностью. А.Б. Лившиц и соавт. сообщают, что согласно проведенному обзору, у пациенток с ПНЯ описаны и хромосомные aberrации, которые в основном наблюдали на X-хромосоме. Эти нарушения могут привести к полной делеции или частично нарушать отдельные гены, ответственные за процессы репродукции, а также и к инактивации X-хромосомы либо опосредованно воздействовать на спаривание хромосом во время мейоза.

В результате исследования авторами сделан вывод о необходимости проведения тестирования мутаций генов *INH1* и *FMR1* у молодых женщин с целью раннего выявления риска развития ПНЯ и внутрисемейного регулирования рождаемости. Такая программа генетического тестирования может быть важной составляющей при выборе метода стимуляции овуляции у пациенток с бесплодием, которые проходят лечение с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (экстракорпорального оплодотворения [ЭКО]), а также для доноров яйцеклеток [4].

Y.M. van Kasteren et al. (1999) [5] предполагают, что генами-кандидатами, нарушение которых и обуславливает ПНЯ, являются *POF1*, *POF2* и *FMR1*, локализованные на X-хромосоме. При этом местом локализации других генов-кандидатов ПНЯ счита-

ется 3-ья хромосома (регион 3g22-3g23). Возможными генами-кандидатами патогенеза ПНЯ являются гены семейства ингибинов. Следовательно, генетическая природа ПНЯ определяется мутациями в различных генах, которые приводят к подобным фенотипическим признакам. Поэтому нужно выяснить роль конкретного генетического фактора при обследовании женщины, страдающей данной патологией.

Представляют интерес исследования Н.Н. Шамилова, Л.А. Марченко (2011) [12], в которых установлено, что у пациенток с ПНЯ практически с одинаковой частотой встречаются как нормальные, так и аномальные длины CGG-повторов в гене *FMR1* (45 против 55%). В группе с нормальным числом повторов (группа В) было выявлено статистически значимое повышение уровня антимюллерова гормона (АМГ) ($0,49 \pm 1,13$ пг/мл) в сравнении с группами с коротким (группа А) ($0,1 \pm 0,14$ пг/мл) и длинным (группа С) ($0,09 \pm 1,15$ пг/мл) числом повторов; $p < 0,05$. Для больных с резко сниженным овариальным резервом более характерно укорочение длин CGG-повторов, нежели их удлинение (34 против 11%), что несколько отличается от привычной точки зрения, представленной в литературе. Раньше большинство авторов указывало на диагностическую значимость удлинения CGG-повторов в пределах серой (41-50) и премутационной (51-200) зон. При проведении сравнительного анализа выявлена прямая умеренная корреляционная зависимость между числом CGG-повторов в гене *FMR1* и уровнем АМГ в группе А ($r = 0,358$, $p < 0,05$). В то же время в группе С обнаружена обратная умеренная зависимость между числом повторов и уровнем АМГ ($r = -0,3174$, $p < 0,05$). В группе с нормальным числом повторов не выявлено какой-либо зависимости между уровнем АМГ и возрастом пациенток. В группах с гомозиготным и гетерозиготным носительством аномальных длин CGG-повторов обнаружена умеренная обратно пропорциональная зависимость между уровнем АМГ и возрастом.

Специалисты считают, что длина CGG-повторов в гене *FMR1*, безусловно, может быть одним из ранних объективных предикторов, указывающих на риск развития ПНЯ. Величина длины CGG-повторов в гене *FMR1* может использоваться в качестве нового теста для прогнозирования функциональной активности яичников.

Теория 2. Рядом авторов высказывается мнение о роли аутоиммунных процессов в патогенезе ПНЯ. W.U. Hague et al. (1987) проводили обследование 50 женщин с вторичной аменореей в молодом возрасте. Так, у 7 пациенток в возрасте 27-30 лет обнаружена предрасположенность к вторичной аменорее, у 4 в возрасте от 31 до 35 лет — семейная тенденция к ранней менопаузе, у 3 — антитела к яичниковой ткани, а у остальных — к другим тканям различных органов.



Damewood et al. (1986) при данном синдроме у 14 из 27 женщин выявили антиовариальные антитела в перитонеальной жидкости.

При изучении клеточного иммунитета у пациенток с этой патологией обнаружено увеличение числа Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов, а количество Т-супрессоров и В-лимфоцитов не превышало аналогичные показатели у здоровых женщин. Уровни IgG, IgM также были в пределах рефрактерных значений. Определенную роль аутоиммунных нарушений в патогенезе ПНЯ доказывает сочетание данной патологии с такими заболеваниями, как системная красная волчанка, тиреоидит Хашимото, аплазия тимуса (Сметник В.П., 2005).

А. Ноеск et al. (1997) [6] описали около 30 случаев аутоиммунных оофоритов с доказанной «иммунной атакой» на клетки теки и гранулезы, продуцирующих яичниковые гормоны. По сообщению R. Considine et al. (1995), к числу аутоиммунных заболеваний, которые могут быть причиной ПНЯ, относятся: гипопаратиреоидизм, гипофизит, гиподисфункция надпочечников, идиопатическая тромбоцитарная пурпура, ревматоидный артрит, миастения, системная красная волчанка, тиреоидиты, витилиго, алопеция, врожденная аплазия тимуса и др. [6].

Истощение яичников при аутоэндокринных полиэндокринопатиях, связанных с недостаточностью надпочечников, гипотиреоидизмом и гипопаратиреоидизмом, может наблюдаться в 25–60% случаев (Betterle C. et al., 1993) [7]. При этом антигены, включенные в аутоиммунный процесс в яичниках, являются стероидогенными ферментными цитохромами.

Вырабатываемые антитела способны давать перекрестную реакцию с ферментами коры надпочечников, яичников, матки, плаценты [1]. Р. Fenichel et al. (2002) [8] указывают на роль циркулирующих антиовариальных антител, которые, возможно, являются маркерами первичных или вторичных иммунных процессов в яичниках. Согласно исследованиям N. Andrew et al. (2000) [9], В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович (2006) [1], роль аутоиммунных процессов в развитии яичниковой формы вторичной аменореи остается не до конца изученной и требует уточнения, особенно в случаях изолированного поражения яичников.

Теория 3. Токсические поражения, тяжелые инфекции и другие факторы, имевшие место в антенатальном периоде и в раннем детстве (высокий инфекционный индекс — вирусные инфекции, краснуха); гипо- и авитаминозы; воздействие радиации и химических агентов.

Результаты исследований В.П. Сметник доказывают, что в возникновении СИЯ играет роль множество факторов как средовых, так и наследственных. У подавляющего большинства (90%) пациенток выявлено действие неблагоприятных факторов еще в период внутриутробного развития: гестозы, экстрагенитальная патология у матери, голодание и перенесенные инфекции в раннем детском пре- и пубертатном периодах [1].

Теория 4. Дефекты структуры гонадотропинов и их действия: биологически неактивные гонадотропины вследствие дефектов α - и β -субъединиц; нарушения пострецепторного действия гонадотропинов [1].

Теория 5. Стрессовые ситуации. Исследования А. Vermeulen (1993) [10, 20] показали, что хронический стресс является основным повреждающим фактором, влияющим на эндокринные железы. Стрессовая ситуация приводит к развитию дисбаланса функционирования гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Это проявляется истощением яичников и выражается лишь в периодическом и непредсказуемом нарушении созревания фолликулов и эпизодами аменореи, которые могут продолжаться в течение многих лет у этих молодых пациенток.

По мнению М.М. Alper et al. (1986), преждевременная менопауза при ПНЯ может иметь циклический характер, т.е. у части пациенток может наступить беременность. Авторы отмечают, что у шести женщин с истощением яичников после ЗГТ (эстрогены, прогестерон) наступила беременность. На основании этого высказано предположение, что экзогенные эстрогены могут сенсibilизировать клетки гранулезы к воздействию фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и индуцировать овуляцию.

Все приведенные нами данные литературы подтверждают актуальность изучаемой проблемы, требующей дальнейших исследований и, безусловно, она будет успешно разрешена с последующим развитием молекулярной генетики.

Как правило, вегетососудистая симптоматика как проявление эстрогендефицитного состояния (приливы жара к голове, слабость, головная боль, боль в сердце, снижение трудоспособности) развивается через 1–2 мес после прекращения менструаций. Ранняя менопауза при ПНЯ возникает в результате выключения функции половых желез на фоне своеобразного дизэнцефального синдрома и характеризуется многочисленными симптомами вследствие обменнотрофических нарушений. У таких пациенток с резким эстрогенным дефицитом развиваются урогенитальные расстройства.

Клиника ПНЯ чаще наблюдается у женщин в возрасте 37–38 лет. Характерной является аменорея либо олигоменорея с последующим стойким прекращением менструаций.

Молодые женщины детородного возраста периодически испытывают всю гамму климактерических расстройств: вазомоторные нарушения, нарушения сна, раздражительность и вагинальную сухость. Несмотря на то, что дефицит эстрогенов является временным и периодически сменяется эпизодами функциональной активности яичников, наблюдается снижение плотности костной ткани и повышение риска развития остеопороза, формирование сердечно-сосудистой патологии.



Нами при анализе родословной у 57 больных остеопорозом и СИЯ среди родственников пробанда второй и третьей степени родства (в трех поколениях: мать, сестры, бабушка, тети, племянницы) установлена наследственная отягощенность (Венцовский Б.М., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., 2010) [11]. У 29 женщин в возрасте до 38–39 лет имелись жалобы на боль в суставах, особенно локальную в поясничном или грудном отделе позвоночника, раннее прекращение менструаций и проявления вегетососудистой дистонии.

У 17 пациенток отмечена клиническая картина пояснично-крестцового радикулита, дисфункциональные маточные кровотечения, проявившиеся до 33 лет. В семи случаях имели место переломы различных частей скелета (кистей рук, поясничной и грудной области) и альгодисменорея в возрасте до 35 лет; в пяти — изменение осанки с прогрессирующим ограничением двигательной функции позвоночника и прекращение менструаций с тяжелыми вегетососудистыми нарушениями в возрасте 29–32 лет.

У всех обследуемых с остеопорозом и СИЯ менструальная функция изначально была не нарушена; отмечалось своевременное менархе с 11 до 15 лет. Затем внезапно появились клинические признаки, характерные для климакса. Так, у 13 пациенток менструации прекратились в возрасте 29 лет, у 25 — 33 лет, у 14 — 35–37 лет и у пяти женщин — в возрасте 38–42 лет. Клиническая картина у них характеризовалась приливами, слабостью, быстрой утомляемостью, головной болью, болью в сердце, снижением трудоспособности.

На начальных этапах заболевание проявлялось аменореей или олигоменореей продолжительностью от 5 мес до 2,5 года. Нарушений липидного обмена не отмечено. Феноморфограмма не нарушена, выявлен женский тип. Гипоплазия молочных желез не наблюдалась.

При ультразвуковом сканировании выявлено резкое уменьшение размеров матки и яичников, фолликулы в них полностью отсутствовали. У всех пациенток в возрасте от 29 до 37 лет показатели минеральной плотности ткани были ниже нормативных. При этом степень снижения коррелировала с длительностью периода отсутствия менструаций. Так, признаки остеопороза отсутствовали у двух (3,5%) пациенток в возрасте 29 лет; остеопения отмечалась в 13 (22,8%) случаях, остеопороз — в 44 (77,2%).

В объективном статусе для пациенток с СИЯ характерна нормальная феноморфограмма. Молочные железы хорошо выражены, выделения из сосков отсутствуют. При бимануальном исследовании наружные половые органы — без особенностей, шейка и тело матки гипопластичные.

СИЯ может быть ассоциирован с аутоиммунными заболеваниями. Приблизительно у 17–20% лиц с идиопатическим СИЯ развивается гипотиреоз аутоиммунного генеза. При обследовании яичников результаты тестов функциональной диагностики резко снижены — симптом зрачка всегда отрицательный;

кариопикнотический индекс снижен от 0 до 10%, кривая базальной температуры монофазная.

Уровень эстрадиола в плазме крови низкий, соответствует показателям после овариоэктомии. В ответ на введение прогестерона у всех пациенток менструальноподобная реакция отсутствует. При проведении пробы с эстрогенами и гестагенами (в циклическом режиме) у всех женщин отмечаются улучшение общего состояния и появление менструальноподобной реакции через 3–5 дней после отмены прогестерона, что подтверждает выраженную гипофункцию яичников и сохранение функциональной активности эндометрия. Эти гормональные пробы направлены на выявление функциональной возможности гонад и реактивности эндометрия.

Как уже указывалось выше, женщины с СИЯ периодически испытывают всю гамму климактерических расстройств: вазомоторные нарушения, бессоницу, раздражительность и вагинальную сухость. На этом фоне у них резко повышен уровень ФСГ и лютеинизирующего гормона (ЛГ), особенно ФСГ, содержание которого в 3 раза превышает овуляторный пик и в 15 раз — базальный его уровень у здоровых женщин той же возрастной категории. Содержание ЛГ у пациенток с СИЯ приближается к его уровню в период овуляторного пика и в 4 раза превышает уровень базальной секреции ЛГ у здоровых женщин. Уровень пролактина у всех пациенток в 2 раза ниже, чем у здоровых [1].

Также проводится проба с кломифеном, который назначают в дозе 100 мг/сут в течение 5 дней. При ПНЯ проба, как правило, отрицательная, т.е. не происходит повышение кариопикнотического индекса и базальной температуры; феномен зрачка отрицательный, уровень эстрадиола в плазме крови до и после пробы не изменяется. При проведении теста с дексаметазоном отмечается резкое уменьшение величин кортизола в крови, что указывает на торможение деятельности системы аденокортикотропный гормон—кора надпочечников. При введении хорионического гонадотропина человека не происходит активация функции яичников.

В ответ на введение гонадотропного рилизинг-гормона (ГнРГ) отмечается возрастание исходно повышенных уровней ФСГ и ЛГ. Таким образом, как указывает В.П. Сметник, стимулирующее влияние экзогенного ГнРГ у пациенток с СИЯ аналогично таковому у здоровых женщин. Несмотря на значительное повышение уровня гонадотропинов после введения ГнРГ, учащения приливов не наблюдается. Это свидетельствует о том, что при СИЯ резервные способности гипоталамо-гипофизарной системы сохранены. Следовательно, повышение секреции гонадотропных гормонов у пациенток с СИЯ возникает вторично, в ответ на резкое снижение гормональной функции яичников в результате истощения фолликулярного аппарата и прекращения секреции ингибина.



В.П. Сметник предлагает различать раннюю менопаузу и СИЯ по следующим признакам [28]. При СИЯ гестагенная проба отрицательная, тогда как при раннем климаксе — положительная. Проба с кломифеном при СИЯ является всегда отрицательной, а при раннем климаксе может быть положительной, поскольку в основе развития физиологического климакса и СИЯ лежат разные механизмы. В перименопаузальном (климактерическом) периоде изменяется чувствительность гипоталамо-гипофизарной системы к половым стероидам, что проявляется повышением уровня гонадотропинов. В яичниках отмечается резистентность оставшихся фолликулов к собственным гонадотропинам, однако они еще функционируют в постменопаузе в течение 5 лет и более. Поэтому после назначения высоких доз гонадотропинов в ранней постменопаузе можно добиться восстановления менструальной функции. При СИЯ наблюдается атрезия фолликулов, поэтому стимуляция овуляции неэффективна. Вместе с тем, согласно данным литературы, возможно восстановление менструальной функции и даже в некоторых случаях — репродуктивной [29, 30].

Результаты этих исследований очень важны для врачей женских консультаций и специализированных кабинетов, так как женщины, страдающие ПНЯ, часто обращаются с жалобами, связанными с бесплодным браком.

Как известно, прямое измерение пула примордиальных фолликулов невозможно. В то же время, как сообщают L.A. Brosens et al. [13], количество примордиальных фолликулов косвенно отражается числом растущих. Поэтому фактор, секретируемый преимущественно растущими фолликулами, будет отражать размеры пула примордиальных фолликулов [14].

Следовательно, уровень АМГ, который секретируется растущими фолликулами вплоть до селекции и определяется на 2-3-й день менструального цикла, может являться перспективным маркером для определения резерва яичников [15].

АМГ как маркер старения яичников (также известный как мюллерова ингибирующая субстанция) исследовался главным образом как один из основополагающих в регуляции мужской половой дифференцировки. АМГ, продуцируемый клетками Сертоли эмбриональных яичек, индуцирует регрессию мюллеровых протоков, зачатков женского репродуктивного тракта [25, 26].

Результаты исследований Д.О. Жорданидзе и соавт. (2010) [14] доказывают, что у молодых здоровых женщин с нормальной овуляцией гормональное исследование в начале фолликулярной фазы, выполненное с интервалом в 3 года, показало значительное снижение сывороточной концентрации АМГ, в то время как содержание ФСГ и ингибина В в сыворотке крови и количество антральных фолликулов при ультрасонографии не изменились в течение этого времени [16].

Итак, результаты научных исследований в конце 90-х годов прошлого столетия значительно расширили представления о репродуктивной функции женщины и позволили сформировать представления об индивидуальном биологическом возрасте яичников (овариальном резерве).

Овариальный резерв отражает количество находящихся в яичниках фолликулов (примордиальный пул и растущие фолликулы) и зависит от физиологических и патофизиологических факторов [17].

Понятие «овариальный резерв», несмотря на его широкую употребляемость, сформулировано недостаточно четко и ясно. В этом плане весьма удачно, конкретно и понятно для практического врача его представили Т.А. Назаренко и Н.Г. Мишеева (2010), которые под овариальным резервом подразумевают функциональный резерв яичника, определяющий способность последнего к развитию здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой.

К физиологическим факторам, определяющим овариальный резерв, в первую очередь относится количество примордиальных фолликулов (примордиальный пул), находящихся в яичниках девочки к моменту становления менструальной функции. M. Fadd et al. (1995) полагают, что в норме оно составляет 270 000–470 000 фолликулов [21]. Авторы в своей работе показали, что частота элиминации фолликулов удваивается, когда примордиальный пул сокращается до 25 000 фолликулов, что в норме соответствует возрасту 37,5 года. Этот возраст определяется как критический, после которого овариальный резерв резко снижается.

Несомненную роль в уменьшении овариального резерва играет курение. F. Sharara et al. (1994) [22] обследовали 210 пациенток, лечившихся по поводу бесплодия методом ЭКО и переноса эмбрионов. Выяснилось, что сниженный овариальный резерв у курящих женщин встречается в 3 раза чаще, чем у некурящих (12,3 и 4,3% соответственно).

Хирургические вмешательства на органах малого таза сами могут быть причиной бесплодия (спаечного процесса), например аппендектомия, разделение спаек, микрохирургическая пластика труб с целью восстановления их проходимости.

Широко проводятся резекции по поводу разнообразных кист яичников, при лечении синдрома Штейна — Левенталя. Последнее выполняется чрезвычайно часто без всякого учета дальнейшего репродуктивного потенциала женщины и зачастую приводит к выраженному снижению овариального резерва [17].

Так, В.С. Корсак и соавт. (1996) [23] обнаружили значительное снижение фолликулярного ответа при индукции овуляции в группе женщин с дву- и односторонней резекцией яичников, особенно если это вмешательство было сделано без подтверждения диагноза синдрома поликистоза яичников.



Е. Khalifa et al. (1992) сравнили овариальный резерв 162 женщин с одним яичником и 1066 — с двумя, проходивших лечение в программе ЭКО и переноса эмбрионов. Авторы обнаружили, что у женщин с одним яичником был значительно повышен базальный уровень ФСГ и соответственно снижен ответ на овариальную стимуляцию [24]. Для выяснения причинных факторов у пациенток с ПНЯ необходим подробный сбор анамнеза — возможно, во время установления диагноза эти данные будут полезны.

Овариальный резерв определяется размерами пула фолликулов в яичниках, качество ооцитов в них снижается с возрастом женщины. Истощение резерва приводит к угасанию репродуктивной функции. Яичник, являясь своего рода биологическими часами, играет главенствующую биологическую роль и обеспечивает сохранность репродуктивной системы.

Таким образом, согласно данным проведенного обзора литературы, уровень АМГ четко коррелирует с числом антральных фолликулов, с величиной пула примордиальных фолликулов и снижается с возрастом. Определение уровня АМГ можно использовать для прогнозирования «бедного» ответа яичников в программах вспомогательных репродуктивных технологий [17, 18].

При УЗИ пациенток с СИЯ определяется матка небольших размеров, что практически соответствует II степени генитального инфантилизма. Структура матки однородная, полость ее визуализируется в виде линейного эхосигнала. Размеры яичников значительно уменьшены. Во время лапароскопии обнаруживаются маленькие морщинистые яичники желтоватого цвета, отмечается полное отсутствие фолликулов и желтого тела.

Как отмечает В.П. Сметник [1], при гистологическом исследовании биоптатов яичников фолликулы не визуализируются. У пациенток с СИЯ после проведенной гистеросальпингографии в большинстве случаев диагностируется уменьшение размеров матки; фаллопиевы трубы у многих проходимы.

В.П. Сметник, В.Г. Тумилович полагают, что диагноз СИЯ можно с уверенностью поставить даже без лапароскопии и биопсии яичников, основываясь только на клинических данных, при повышенном уровне гонадотропинов, резком снижении уровня эстрогенов, отрицательных реакциях на гормональные пробы и результатах УЗИ [1].

В зависимости от длительности аменореи и возраста пациентки происходят изменения показателей овариального резерва, и эти изменения могут отражать процессы индивидуального угасания функции яичников. Поэтому для определения резервных возможностей яичников, наряду с вышеуказанными гормональными исследованиями, проводится также определение уровня АМГ.

Таким образом, ПНЯ — мультифакторная патология, связанная с генными нарушениями, гипоталамическими поражениями, родовыми инфекциями, интоксикациями, стрессами, голоданием, радиаци-

ей и другими факторами, результатом которых являются дегенеративные изменения в фолликулярном аппарате яичников.

Учитывая, что в генезе ПНЯ основная роль принадлежит истощению фолликулярного аппарата яичников, нецелесообразно и небезразлично для пациентки проводить терапию, направленную на стимуляцию функции яичников [1].

При установлении диагноза ПНЯ, связанной с эмоциональным состоянием, большинство женщин нуждается в эмоциональной поддержке, но лишь немногие решаются обратиться за врачебной помощью. В основном такие пациентки лечатся сами по совету подруг и родственников. Поэтому врач должен собрать анамнез с уточнением причинных факторов стресса: производственных, личных, внутрисемейных (расторжение брака, смерть близкого родственника и др.). Чувство потери и горя сопровождается физическим дискомфортом. Эмоциональные проявления гнева, печали, вины и унижения могут превалировать над соматическими проблемами. Степень осознания женщинами значения диагноза ПНЯ как угасания репродуктивной функции, ятрогенные факторы и факторы окружающей среды, курение оказывают значительное влияние на результаты лечения таких больных.

Лечение пациенток с ПНЯ направлено на профилактику и терапию эстрогендефицитных состояний, связанных с преждевременным климаксом. По мнению Г.И. Табеевой и соавт. [30], при выборе ЗГТ у лиц с ПНЯ предпочтение следует отдавать таким препаратам, как норгестрел, левоноргестрел.

Авторы указывают, что у их пациенток с ПНЯ во время приема эстрадиола валерата + медроксипрогестерона ацетата отмечалась закономерная менструальноподобная реакция, ациклических кровянистых выделений не наблюдалось. У трех пациенток наступила самостоятельная беременность. У одной пациентки, несмотря на угрозу прерывания, беременность завершилась в срок рождением здорового ребенка; у второй — замерла на сроке 6-7 нед и у третьей на фоне нескольких самостоятельных менструальных циклов беременность наступила после отмены длительного курса ЗГТ и благополучно завершилась своевременными родами.

После 12 мес лечения дивисеком индекс Куппермана снизился с $15,75 \pm 1,4$ до $5,1 \pm 1,3$ балла ($p < 0,05$). По результатам анкеты Menopause Specific Quality of Life (MENQOL), показатели качества жизни улучшились, что проявилось снижением выраженности вазомоторных симптомов с $10,27 \pm 2,17$ до $2,1 \pm 0,3$ балла, психологических симптомов с $27,14 \pm 5,7$ до $13,2 \pm 3,1$ балла и сглаживанием нарушений в физической (с $33,4 \pm 7,1$ до $14,2 \pm 2,7$ балла) и сексуальной (с $8,3 \pm 1,4$ до $2,4 \pm 1,5$ балла) сферах. Полученные результаты свидетельствовали об адекватном восполнении недостающих половых гормонов. Уровень ЛГ снизился почти в 2 раза, ФСГ — более чем в 2 раза,



уровень эстрадиола повысился в 2,2 раза. На фоне лечения удалось добиться достоверного повышения содержания тестостерона (примерно на 20%).

Проводимая ЗГТ также оказывала благоприятное воздействие на общее состояние женщин с ПНЯ. Для оценки качества жизни на фоне приема в течение 12 мес эстрадиола валерата + медроксипрогестерона ацетата пациентки заполняли анкету MENQOL. Снижение показателей было выявлено по всем четырем разделам, что свидетельствовало об улучшении качества жизни пациенток. Так, средние показатели в таких разделах, как вазомоторные симптомы составили $2,0 \pm 0,3$ против $10,2 \pm 1,9$ балла; психологические симптомы — $12,9 \pm 3,2$ против $26,7 \pm 5,2$; физическая сфера — $14,1 \pm 2,5$ против $32,4 \pm 6,43$; сексуальная сфера — $2,3 \pm 1,4$ против $7,9 \pm 1,7$ балла.

Таким образом, ЗГТ, повышая качество жизни пациенток, помогает сохранить их физическое и психическое здоровье.

Пациенткам с ПНЯ ЗГТ назначают для предупреждения урогенитальных расстройств и поздних обменных нарушений на фоне хронического эстрогендефицитного состояния. С этой целью используют натуральные эстрогены: 17β -эстрадиол, эстрадиола валерат, микронизированный эстрадиол; конъюгированные эстрогены: эстрон сульфата, эстрон пиперазина; эстриол и его дериват — эстриола сукцинат. К ним обязательно добавляют гестагены.

При парентеральном назначении эстрогенов их вводят внутримышечно, чрескожно (пластырь), применяют подкожные имплантаты, мази. Для лечения урогенитальных расстройств возможно вагинальное введение эстрогенов в виде мазей, свечей. Гестагены также можно назначать внутрь или вводить парентерально (внутримышечно, чрескожно, вагинально).

Для ЗГТ рекомендуется использовать также фемостон, климен, дивину, клименорм, клиогест, трисеквенс и др. На фоне циклической гормонотерапии появляется менструальноподобная реакция и улучшается общее состояние — исчезают приливы жара, повышается работоспособность. Лечение также является профилактикой остеопороза и преждевременного старения.

Лечение бесплодия у женщин, страдающих ПНЯ, крайне сложно. В тех случаях, когда невозможно путем ЗГТ добиться восстановления репродуктивной функции, единственный шанс наступления беременности — только применение метода ЭКО, причем обязательно с использованием донорской яйцеклетки. При этом вначале искусственно создают условия для роста эндометрия, вводя строго индивидуальные дозы эстрогенов. Затем имитируют условия овуляции, после чего проводят подсадку эмбрионов, полученных путем оплодотворения донорских яйцеклеток спермой мужа пациентки (донора). Такая процедура может быть невыполнима, если в эндометрии уже произошли необратимые изменения. В таких случаях не происходит трансформация

эндометрия, не осуществляется его подготовка к имплантации эмбрионов. Если в ответ на введение эстрогенов не выявлены изменения в эндометрии, единственным вариантом стать родителями остается программа ЭКО с донорской яйцеклеткой и суррогатной матерью.

Как уже говорилось выше, у женщин с преждевременным (ранним) необратимым эстрогенным дефицитом средством выбора профилактики и лечения ПНЯ является гормональная терапия.

При нежелании пациентки принимать гормоны или при наличии противопоказаний к их назначению методом выбора профилактики и лечения ПНЯ становится применение фитоэстрогенов.

Одним из таких хорошо зарекомендовавших себя в лечении климактерического синдрома является препарат Климадинон компании «Бионорика» (Германия). Действующим веществом препарата является специальный стандартизованный экстракт цимикуги BNO 1055 (фито-СЭРМ). В отличие от эстрогенов и их производных фито-СЭРМ активирует гены, регулируемые эстрогенами, и оказывает селективное эстрогеноподобное действие преимущественно на ядра гипоталамуса, регулирующие секрецию ГнРГ. Этим достигается снижение патологически повышенного уровня ФСГ и нормализация индекса ЛГ/ФСГ, нарушение которого обуславливает многие симптомы климактерического синдрома, а также стойкую переактивацию симпатико-адреналовой системы. Зарубежный опыт свидетельствует об отсутствии влияния даже длительной (в течение 6 мес) терапии Климадиноном на плотность ткани молочных желез или эндометрий.

Согласно данным литературы [17, 19], несмотря на выраженные изменения репродуктивной функции, неоднократно были описаны случаи наличия у пациенток с ПНЯ периодической овуляции и даже спонтанного наступления беременности. В связи с этим мы в 2009 г. [27] провели собственное исследование эффективности Климадинона в восстановлении менструальной функции у пациенток, страдающих ПНЯ.

Клиническое наблюдение проведено у 27 пациенток с ПНЯ, которые условно были разделены на две группы.

Первую группу составили 14 пациенток с наследственной отягощенностью, получавшие фито-СЭРМ Климадинон по 1 таблетке (30 капель) 2 раза в сутки в течение 3 мес.

Вторую группу составили 13 пациенток с ПНЯ с наследственной отягощенностью, которые в силу различных причин отказывались от лечения или не получали его. Возраст пациенток колебался от 29 до 37 лет.

Лечение пациенток с ПНЯ было направлено на улучшение общего состояния, восстановление менструаций, устранение симптомов климакса, связанных с гипоестрогенией.



Результаты лечения оценивали с помощью менопаузального индекса по шкале оценки менопаузы (Menopause Rating Scale, MRS 1), характеру менструального цикла, а также гормональному профилю.

После 3-месячного лечения у пяти пациенток первой группы (получавшей Климадинон) появилась менструальноподобная реакция (циклические мажущие кровянистые выделения) и улучшилось общее состояние в виде полного регресса вегетосудистых и психоэмоциональных симптомов, а у трех женщин с аменореей от 3 до 6 мес нормализовался менструальный цикл. Таким образом, позитивный эффект был отмечен у 8 из 14 пациенток. После месячного перерыва этим восьми пациенткам рекомендовали повторный курс лечения Климадиноном по аналогичной схеме на протяжении 3 мес.

После повторного курса Климадинона отмечалось достоверное дальнейшее улучшение общего состояния, что проявлялось нормализацией сна и аппетита, повышением работоспособности, отразившееся в показателях шкалы MRS 1 ($11,7 \pm 1,5$ балла до лечения и $5,2 \pm 0,8$ после); наступило почти полное восстановление менструального цикла у восьми (57,2%) пациенток.

При лабораторном исследовании показателей нейроэндокринной системы отмечено достоверное снижение содержания ФСГ, что обусловило повышение индекса ЛГ/ФСГ до нижних границ возрастных физиологических норм. Отмечалась также тенденция к снижению показателей адренокортикотропного и тиреотропного гормонов.

Следовательно, выявленные изменения гормонального статуса пациенток на фоне приема Климадинона коррелируют с клиническими показателями и свидетельствуют о восстановлении адекватной адаптационной реакции «стареющего организма» у женщин репродуктивного возраста в ответ на возрастное снижение функции яичников.

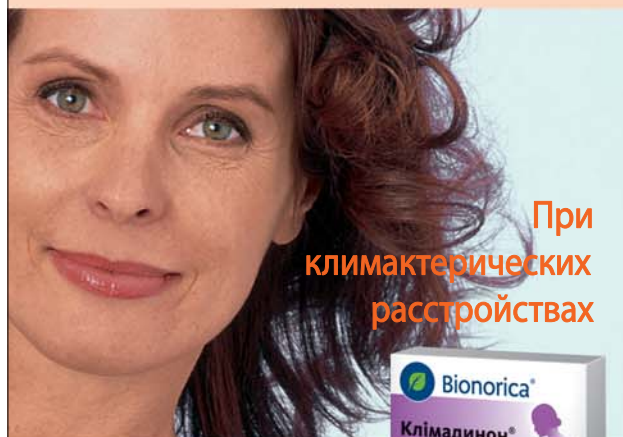
Согласно результатам лабораторных (гормональных) исследований и УЗИ, свидетельствующих об увеличении размеров яичников и повышении их стероидогенной функции, отмечается также снижение гонадотропной функции аденогипофиза. У 13 пациенток второй группы, не получавших лечения, указанные изменения отсутствовали. У двух из восьми пациенток первой группы, у которых отмечалась задержка менструации в течение 6 мес в возрасте до 31 года, страдающих бесплодием, наступила беременность по программе ЭКО с собственной яйцеклеткой.

У всех 14 женщин побочных реакций при применении Климадинона не наблюдалось.

В заключение следует подчеркнуть, что у пациенток с ПНЯ, страдающих бесплодием, с очень низким овариальным резервом единственным шансом на восстановление репродуктивной функции остается ЭКО с донорской яйцеклеткой.

Таким образом, на основе обзора литературы и результатов собственных исследований, можно сделать вывод, что существенную роль в происхождении

Климадинон®



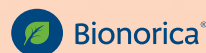
При
климактерических
расстройствах



Раскрывая силу растений

- Устраняет приливы, раздражительность, бессонницу
- Восстанавливает внутреннее равновесие
- Не содержит гормонов
- Имеет позитивное влияние на костную ткань
- Улучшает качество жизни женщин после 40

Состав и форма выпуска. Активное вещество: специальный стандартизованный экстракт корневища цимицифуги BNO 1055. Климадинон®: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 20 мг сухого экстракта корневища цимицифуги (клопогона), соответствующих 20 мг сухого вещества растения. 100 г раствора содержат 12 г жидкого экстракта корневища цимицифуги, соответствующих 2,4 г сухого вещества растения, 36% алкоголя. Прочие ингредиенты: масло мяты. Капли для перорального применения 50 мл во флаконе. Климадинон®Уно: 1 таблетка, покрытая оболочкой, содержит 32,5 мг сухого экстракта корневища цимицифуги (клопогона), соответствующих 40 мг сухого вещества растения. Таблеток 30 штук в упаковке. **Фармакологическое действие.** Препараты растительного происхождения. Действующее вещество – экстракт корневища цимицифуги обладает эстрогеноподобным действием за счет способности связываться с эстрогеновыми рецепторами. Действие активного вещества цимицифуги направлено на ось гипоталамус - гипофиз - яичники. Активные компоненты препарата Климадинон®/Климадинон®Уно воздействуют на эстрогеночувствительные клетки гипоталамуса. Это приводит к уменьшению выделения релизинг-фактора лютеинизирующего гормона передней долей гипофиза. Тем самым устраняются вегетосудистые нарушения, обусловленные гормональным дисбалансом, характерным для климактерического и пременопаузального периодов. Климадинон®/Климадинон®Уно оказывают положительное действие на вегетативную нервную систему, психический статус. **Показания.** Вегетосудистые и психические нарушения (приливы, потливость, головокружение, головная боль, повышенная возбудимость, изменение настроения, нарушения сна, нервозность, сердцебиение) в климактерический и пременопаузальный период. **Режим дозирования.** Климадинон® назначают по 30 капель или по 1 таблетке 2 раза в сутки (утром и вечером). Капли принимают в неразведенном виде или на сахар; таблетки проглатывают не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. Климадинон®Уно по 1 таблетке 1 раз в сутки (утром или вечером). Препараты принимают не менее 3-х месяцев (обычно терапевтический эффект проявляется через 2 недели после начала лечения), однако без наблюдения врача курс лечения не должен превышать 3 месяца. **Побочные действия.** В редких случаях возможны расстройства пищеварения. **Противопоказания.** Повышенная индивидуальная чувствительность к компонентам препарата. Эстрогенозависимые опухоли. P.c. №UA/5021/01/01 от 18.08.11; №UA/5021/02/01 от 18.08.11; №UA/2541/01/01 от 15.02.2010



ООО "БИОНОРИКА" Украина, г. Киев, ул. Милана 9.
тел.: (044) 521-55-00; факс: (044) 521-55-01
e-mail: office@bionorica.com.ua





ПНЯ играют наследственные и ряд других вышеуказанных причинных факторов. При этом доминирующую роль, по-видимому, играют стрессовые ситуации, воздействующие на эндокринную систему.

Анализ результатов клинических исследований позволяет сделать вывод, что Климадинон оказывает нормализующее действие на клеточный метаболизм яичников, способствует нормализации нейрогуморальной функции у пациенток с ПНЯ в 57,2% случаев и может с успехом применяться для восстановления менструальной функции и лечения вегетососудистых расстройств, особенно у лиц с ПНЯ в самом начале возникновения синдрома с задержками менструации в течение 6 мес.

Литература

1. Сметник В.П. Неоперативная гинекология / Сметник В.П., Тумилович Л.Г. — М., 2005.
2. Fahri J. Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in domiphen citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome / Fahri J., Soule S., Jacobs H.S. // *Fertil and Steril.* — 1995. — Vol. 64. — P. 930-935.
3. Кириллова Е.А., Сметник В.П. // *Акушерство и гинекология.* — 1989. — № 5. — С. 13-18.
4. Лившиц А.Б. Генетические аспекты преждевременного истощения яичников / Лившиц А.Б., Лившиц Л.А., Кравченко С.А. // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* — 2006. — № 1.
5. Van Kasteren Y.M. Familial idiopathic premature ovarian failure; an overrated and underestimated genetic disease? / Van Kasteren Y.M., Hundscheid R.D.L., Swits A.P.T. et al. // *Hurm Repro.* — 1999. — V. 14, № 10. — P. 2455-2459.
6. Hoech A., Schoemaker J., Drexhage H.A. // *Endocrin. Rew.* — 1997. — № 18. — P. 107-134.
7. Bettre C., Rossi A., Daela Peria S. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1993. — Vol. 39. — P. 35-43.
8. Fenichel P. // *Advances in Gynecol. Endocr. Eds. Genazzani A., Petraglia F., Artini P. The Parthenon Publishing Group.* — 2002. — P. 143-148.
9. Andrew N. Inhibin a candidate gene for premature failure / Andrew N., Shelling Karen A., Burton, Achwini L. et al. // *Hum. Reprod.* — 2000. — Vol. 15, № 12. — P. 2644-2649.
10. Vermeulen A. Environment, human reproduction, menopause and andropause / Vermeulen A. // *Environmental Health Perspectives Supplements.* — 1993; 101 (suppl. 2); 91-100.
11. Венцовский Б.М. Остеопороз, обусловленный синдромом истощения яичников у женщин репродуктивного возраста / Венцовский Б.М., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П. // *Медицинские аспекты здоровья женщины.* — 2010. — № 7 (35). — С. 5-12.
12. Шапилова Н.Н. Ген FMRI: новые возможности оценки овариального резерва / Шапилова Н.Н., Марченко А.А. // *Акушерство и гинекология.* — 2011. — № 2. — С. 58-64.
13. Brosen L.A. Reconstruction of the ovary containing large endometriomas by an extra ovarian endosurgical technique / Brosen L.A., Van Ballaer P., Puttemans P., Depprest J. // *Fertil. and Steril.* — 1996. — Vol. 66. — P. 517-521.
14. Жорданидзе Д.О. Состояние овариального резерва при некоторых формах функционального бесплодия / Жорданидзе Д.О., Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Иванец Т.Ю. // *Акушерство и гинекология.* — 2010. — № 5. — С. 25-31.
15. Oktem O. Quantitative assessment of the impact of chemotherapy on ovarian follicle reserve and stromal function / O. Oktem, K. Otay // *Obstet. and Gynecol.* — 2007. — Vol. 15. — P. 2222-2229.
16. Мишиева Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости овариального резерва: автореф. дис. д. мед. н. — М., 2008.
17. Назаренко Т.А. Бесплодие и возраст / Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. — М., 2010.
18. Visser J.A. Anti-Mullerian hormone: a new marker for ovarian function / Visser J.A., de Jong F.H., Laven J.S., Themmen A.P. // *Reproduction.* — 2006. — Vol. 131. — P. 1-9.
19. Anasti J. Premature ovarian failure: an update / Anasti J. // *Fertil. Steril.* — 1998. — Vol. 70. — P. 1-15.
20. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология (клинические очерки) / Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. — К., 2003. — Ч. 1.
21. Faddy M. A mathematical model of follicle dynamics in the human ovary / Faddy M., Gosden R. // *Hum. Reprod.* — 1995. — Vol. 10. — P. 770-775.
22. Sharara F. Cigarette smoking accelerates the development of diminished ovarian reserve as evidenced by domiphen citrate challenge test (CCCT) / Sharara F., Laven J.S., Von Bergh A.R. et al. // *Fertil. Steril.* — 1994. — Vol. 62. — P. 257-262.
23. Корсак В.С. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв / Корсак В.С., Парусов В.Н., Кирсанов А.А., Исакова Э.В. // *Пробл. репрод.* — 1996. — Т. 2, № 4. — С. 63-67.
24. Khalifa E. et al. Significance of basal FSN levels in women with one ovary in a program of IVF / Khalifa E. et al. // *Fertil. Steril.* — 1992. — Vol. 118 (Suppl. 5). — P. 1819-1827.
25. Baarends W.M. Anti-mullerian hormone and anti-mullerian hormone type II receptor messenger ribonucleic acid expression in rat ovaries during postnatal development, the estrous cycle, and gonadotropin — induced follicle growth / Baarends W.M., Uilenbrock J.T., Kramer P. et al. // *Endocrinology.* — 1995. — Vol. 136. — P. 4951-4962.
26. Wecnen C. Anti-Mullerian hormone expression pattern in the human ovary: potential implications for initial and cyclic follicle recruitment / Wecnen C., Laven J.S., Van Bergh A.R. et al. // *Mol. Hum. Reprod.* — 2004. — Vol. 10. — P. 77-83.
27. Веропотвелян П.М. Синдром виснаження яєчників і випадки відновлення менструальної функції у жінок препаратом Клімадинон / Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Барабаш О.В., Горук П.С. // *ПАГ.* — 2009. — Т. 71, № 5. — С. 96-100.
28. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. — М., 2005. — С. 17-79.
29. Kalu E. Spontaneous premature ovarian failure: management challenges / Kalu E., Panay N. // *Gynecol Endocrinol.* — 2008. — № 24 (5). — С. 273-279.
30. Табеева Г.И. Возможности лечения эстроген- и андрогендефицитных состояний у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Табеева Г.И., Марченко Л.А., Бутарьева Л.Б., Габибуллаева З.Г. // *Гинекология.* — 2009. — № 1. — Т. 11.
31. Laml N. Ovarian Premature ovarian failure: etiology and prospects / Laml N., Schulz-Lobmeyr L.A. // *Gynecol Endocrinol.* — 2000. — № 14. — С. 292-302.



Опыт применения Клеверола* в коррекции климактерических расстройств

Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова, Е.В. Летягина

Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета ГОУ ВПО РГМУ Росздрава

В последние десятилетия в связи с увеличением средней продолжительности жизни в современном обществе растет интерес к проблемам здоровья и улучшения качества жизни женщин старших возрастных групп.

Климактерический период у женщин продолжается примерно 27-30 лет, является переходной ступенью от репродуктивного периода к старости и характеризуется гормональными сдвигами, связанными со старением яичников [1]. При физиологическом течении климактерического периода нарушение циклических процессов в репродуктивной системе происходит постепенно, и организм успевает адаптироваться к этим изменениям. Несмотря на то, что климактерический период является закономерным процессом старения, его течение у 50-70% пациенток сопровождается патологическими симптомами [1, 2].

Практически во всех органах и тканях организма выявлены рецепторы к эстрадиолу. Это во многом объясняет факт наличия психологических расстройств и метаболических нарушений в период климактерия. В последние годы обнаружена прямая зависимость между ЦНС и автономным синтезом половых стероидов (нейростероидов). Эта связь подтверждает влияние эстрогенов на ментальные и когнитивные функции, во многом определяющие качество жизни женщины. Патологическое течение климактерия резко ухудшает состояние ее здоровья и качество жизни.

У женщин в репродуктивном периоде эстрогены постоянно оказывают влияние на различные органы и ткани путем взаимодействия со специфическими эстрогенными рецепторами. Эти рецепторы локализируются, кроме матки и молочных желез, в уретре, мочевом пузыре, клетках влагалища и мышц тазового дна, в клетках мозга, сердца и артерий, костей, кожи, в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктиве и пр. Эстрогены участвуют в образовании и поддержании прочности костной ткани, снижают ее резорбцию, нормализуют баланс между остеобластами и остеокластами — и те и другие клетки содержат рецепторы эстрогенов. Поэтому нарушение продукции эстрогенов в организме (в менопаузе, при овариоэктомии и

др.) сопровождается усилением резорбции костной ткани, развитием остеопороза и повышением ломкости костей [3, 7].

Основной целью терапии в климактерии является ликвидация дефицита эстрогенов и возникших вследствие этого нейровегетативных, психоэмоциональных нарушений, а также профилактика постменопаузального остеопороза и атеросклероза.

В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Необходимо отметить, что в 2004 г. пересмотрены показания и противопоказания к применению ЗГТ [2, 4].

К климактерическим расстройствам, требующим коррекции, относят:

- климактерический синдром (типичный и атипичный);
- менопаузальный метаболический синдром;
- урогенитальную атрофию;
- остеопороз, остеоартриты;
- сердечно-сосудистые заболевания;
- атрофию кожи;
- ментальные изменения.

Вместе с тем к применению ЗГТ существуют серьезные противопоказания, такие как:

- рак молочной железы в анамнезе, в настоящее время или подозрение на него;
- эстрогензависимые злокачественные опухоли (рак эндометрия или подозрение на эту патологию);
- кровянистые выделения из половых путей неясной этиологии;
- нелеченная гиперплазия эндометрия;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе или в настоящее время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия);
- артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время (стенокардия, инфаркт миокарда);
- некомпенсированная артериальная гипертензия (относительное противопоказание);
- заболевания печени в острой стадии или обострения;

* В Российской Федерации торговое наименование препарата Феминал.



- аллергия к активным веществам или к любому из наполнителей препарата;
- кожная порфирия (абсолютное противопоказание).

Учитывая ряд данных противопоказаний к ЗГТ, существует необходимость в применении альтернативных методов лечения и профилактики климактерических расстройств. Альтернативные методы их коррекции (alternation — чередование, смена) — это методы лечения климактерических нарушений, обладающие сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативной активности в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышения тромбогенного потенциала крови) [2, 5].

С этой целью используются лекарственные средства, изготовленные из природных компонентов, которые лишены побочных аллергических и токсических эффектов и не вызывают синдрома отмены и привыкания. Растительные препараты, отвечающие натуропатическим требованиям и обладающие эстрогенной активностью, носят название фитоэстрогенов. Среди различных классов фитогормонов наиболее высокой эстрогенной активностью обладают изофлавоны.

Не следует забывать и о том, что продукты, богатые фитоэстрогенами, содержат грубые волокна растительного происхождения, способствующие связыванию стероидов в кишечнике и их выведению [8]. В последнее время появились данные, свидетельствующие о том, что фитоэстрогены более эффективны и безопасны по сравнению с эстрогенами. Доказано, что фитоэстрогены оказывают профилактический эффект в отношении рака молочной железы, а также обладают положительным воздействием на сердечно-сосудистую систему и костную ткань [6, 9, 10].

В настоящее время считается, что в основе развития атеросклероза, сердечно-сосудистых заболеваний лежит воспалительный процесс. Важную роль в его развитии играет нуклеарный фактор каппа В (NF- κ B), который влияет на выработку цитокинов и других протеинов острой фазы воспаления. Известно, что изофлавоны оказывают противовоспалительное, противосклеротическое и противоаллергическое действие, которое реализуется за счет ингибирования NF- κ B. В частности, в исследованиях Мураока и соавт. было доказано такое ингибирующее действие у изофлавона генистеина. Изофлавоны оказывают положительный эффект на состояние сосудистой стенки артерий и уровень холестерина в крови, тем самым снижая риск возникновения атеросклероза [9]. Они активно участвуют в обменных процессах костной ткани. Например, дайдзеин, содержащийся в экстракте красного клевера, может ингибировать дифференциацию и активность остеокластов в той же степени, что и 17 β -эстрадиол. В то же время в ряде исследований

доказано, что изофлавоны способны стимулировать развитие остеобластов (клеток, отвечающих за рост костной ткани) — свойство, нехарактерное для самих эстрогенов. Это позволяет предотвратить процесс резорбции костной ткани и развитие остеопороза [6, 9].

Фитоэстрогены, в т.ч. изофлавоны, способны подавлять пролиферацию клеток рака молочной железы за счет воздействия на процессы метаболизма витамина D₃, сродства к рецепторам эстрогенов β -типа и ингибирования ароматазы. Их эффективность подтверждается снижением маммографической плотности, которая является диагностическим критерием риска развития рака молочной железы [6, 9, 10].

Наиболее насыщенными источниками изофлавонов в природе являются соевые бобы, семена льна и красный клевер. Однако следует отметить, что последний имеет ряд преимуществ. Именно экстракт красного клевера содержит сразу четыре изофлавоны: биоканин А (Biochanin A), формононетин (Formononetin), дайдзеин (Daidzein), генистеин (Genistein), в то время как, например, в сое содержится только две из этих субстанций: генистеин и дайдзеин.

Из всего вышеизложенного следует, что применение изофлавонов может быть адекватной альтернативой общепринятой ЗГТ. Они эффективны в плане купирования климактерических расстройств и обладают важным профилактическим действием в отношении остеопороза, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний.

Нами было проведено исследование, целью которого явилось изучение влияния изофлавонов экстракта красного клевера (препарат Клеверол фармацевтической компании «Ядран», Хорватия) на климактерические симптомы, общеклинические, биохимические (триглицериды, липопротеины низкой [ЛПНП] и высокой [ЛПВП] плотности, остеокальцин, β -телопептид), гормональные (эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон [ФСГ]) показатели крови, а также факторы свертывания крови и результаты УЗИ органов малого таза у женщин в постменопаузе.

Исследуемая популяция состояла из 30 пациенток с выраженным климактерическим синдромом, находящихся на амбулаторном лечении, в период естественной постменопаузы (от 2 до 10 лет после последней менструации) и готовых соблюдать указания врача относительно назначенной терапии. Средний возраст женщин — $47,5 \pm 2,5$ года.

Критериями исключения пациенток являлись: наличие острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний органов малого таза, сопутствующих инфекций, передающихся половым путем, — гонореи, хламидиоза, трихомониаза, остроконечных кондилом, урогенитального кандидоза, генитального герпеса (с манифестными проявлениями); прием препаратов ЗГТ в течение



трех последних месяцев до начала данного клинического исследования, а также наличие эндокринных заболеваний, злокачественных новообразований, заболеваний ЦНС, сопровождающихся нарушением высших корковых функций и приводящих к невозможности соблюдать предписания врача.

Тяжесть климактерического синдрома оценивали по опроснику модифицированного менопаузального индекса (ММИ). Опросник включал балльную оценку нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома. Пациенткам проводили УЗИ органов малого таза, консультацию эндокринолога по показаниям. Оценка состояния женщин и исследуемых показателей выполняли до лечения, через 3 и 6 мес приема препарата Клеверол.

Как видно из представленных данных, плановое снижение частоты встречаемости и выраженности всех симптомов климактерического синдрома наблюдается у пациенток, принимающих Клеверол (табл. 1).

Следует отметить, что достоверное снижение степени выраженности (в сравнении с исходной) нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома у пациенток, принимающих Клеверол, зарегистрировано уже через 3 мес после начала его приема.

В большей степени данный препарат влиял на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, которые в процессе 6-месячной терапии достоверно уменьшились в сравнении с данными, полученными до начала терапии.

Максимальная эффективность препарата Клеверол была выражена при купировании головной боли (частота встречаемости достоверно снизи-

лась при сравнении с таковой до приема препарата), приступов сердцебиения (их число достоверно уменьшилось по окончании исследования), также прослеживалась тенденция к снижению повышенной возбудимости. Кроме того, Клеверол эффективен и в отношении «классических» эстрогендефицитных проявлений – приливов и потливости. Значительное уменьшение проявления данных симптомов наблюдалось к концу исследования (через 6 мес от начала приема препарата). Положительное влияние изофлавонов на приливы можно объяснить тем, что они действуют как агонисты эстрогенов на центр терморегуляции гипоталамуса. Положительный эффект данный препарат оказывал на настроение пациенток, способствуя уменьшению проявления лабильности эмоционального статуса и депрессивных расстройств. В меньшей степени Клеверол оказывал влияние на повышенную утомляемость, снижение памяти и либидо, которые традиционно относят к андрогензависимым расстройствам.

На основании полученных нами данных гормонального профиля крови можно сделать вывод, что в результате проведенной в течение 6 мес терапии препаратом Клеверол появилась выраженная тенденция к снижению уровня ФСГ и повышению – эстрадиола (табл. 2).

Уровень триглицеридов был в пределах нормальных значений у всех женщин до исследования. В процессе такового у пациенток, принимавших Клеверол, отмечалось некоторое снижение концентрации триглицеридов через 6 мес приема при сравнении с исходными значениями. Такое снижение показателя не является клинически значимым (табл. 3). Показатели ЛПВП практически не менялись к моменту окончания исследования.

Таблица 1. Оценка симптоматики климактерического синдрома по опроснику ММИ

Симптомы	ММИ, баллы	Визит 0 (до терапии)	Визит 1 (через 3 мес)	Визит 2 (через 6 мес)	Достоверность, р
Нейровегетативные		23,66	12,41	9,24	< 0,001
Метаболические		3,03	2,92	1,86	0,001
Психоэмоциональные		7,17	6,07	4,79	< 0,001
Всего		33,86	21,40	15,89	< 0,001

Таблица 2. Уровень гормонов в крови

Показатели	Визит 0 (до терапии)	Визит 1 (через 3 мес)	Визит 2 (через 6 мес)	Достоверность, р
ФСГ, мМЕ/мл	67,63	60,52	62,43	0,930
Эстрадиол, пмоль/л	53,86	87,62	87,23	0,087

Таблица 3. Оценка данных биохимического анализа крови

Показатели	Визит 0 (до терапии)	Визит 1 (через 3 мес)	Визит 2 (через 6 мес)	Достоверность, р
ЛПНП, г/л	3,86	3,21	3,43	0,347
ЛПВП, г/л	1,69	1,67	1,50	0,754
Холестерин общий, ммоль/л	8,01	6,34	6,27	0,141
Триглицериды, г/л	1,43	1,38	1,41	0,212



Также отмечалось снижение уровня общего холестерина и ЛПНП при сравнении данных показателей с исходными значениями.

Эти изменения в основном совпадают с результатами других исследований и подтверждают тот факт, что минимальные изменения липидного профиля могут потенциально сопровождаться значительным снижением риска сердечно-сосудистых заболеваний, особенно у женщин в постменопаузе с высоким уровнем липидов [3-5].

Уровень общего белка крови у пациенток, принимающих препарат, не менялся на протяжении всего времени наблюдения. Показатели уровня глюкозы незначительно колебались в пределах нормальных значений, не выходя за рамки клинически значимых отклонений.

С целью определения степени влияния препарата Клеверол на процессы остеосинтеза в ходе исследования у пациенток определяли уровни остеокальцина и β -телопептида в крови. Остеокальцин оказывает непосредственное стимулирующее влияние на синтез, резервирование и выведение гормонов (кальцитонин, паратиреоидный гормон), которые регулируют метаболизм кальция. Концентрация остеокальцина в плазме крови используется в клинической практике как показатель интенсивности метаболизма остеобластов в неспецифической диагностике различных заболеваний с нарушением метаболизма минеральных веществ. При остеопорозе уровень остеокальцина может быть повышенным или нормальным в зависимости от выраженности процессов остеосинтеза.

Более чем 90% органического матрикса кости состоит из коллагена, который синтезируется в ней путем регулируемого анаболизма и катаболизма. В течение всей жизни человека зрелый коллаген разрушается, при этом его маленькие фрагменты (телопептиды) попадают в кровообращение и выделяются через почки. При физиологически или патологически повышенной резорбции кости (например в старости или при остеопорозе) коллаген разрушается быстрее, и при этом, соответственно, повышается концентрация фрагментов коллагена в крови. Уровень телопептида в крови повышается во время менопаузы и нормализуется после применения эстрогенов. У пациентов с остеопорозом концентрация телопептида коррелирует со скоростью обмена костной ткани.

Поскольку уровень остеокальцина и β -телопептида в процессе всего исследования оставался практически неизменным, можно сделать вывод

об отсутствии влияния препарата Клеверол на обмен кальция в организме и процессы костеобразования (табл. 4).

Также нами было проанализировано влияние препарата Клеверол на свертывающую систему крови. Протромбиновое время и индекс не менялись на протяжении всего времени исследования у всех пациенток.

Прием препарата Клеверол не влиял на тромбиновое время и уровень фибриногена. Однако необходимо отметить, что наблюдалось некоторое изменение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), начиная с первого визита, а также разнонаправленные изменения времени рекальцификации плазмы и каолинового времени ко второму визиту. Вместе с тем обнаруженные изменения не имели клинически значимых отклонений.

Таким образом, прием препарата Клеверол не оказывал клинически выраженного эффекта на свертывающую систему крови (табл. 5).

Критериями включения женщин в исследование были нормальные размеры матки и яичников, т.е. отсутствие какой-либо гинекологической патологии при УЗИ. При наблюдении за пациентками на протяжении всего исследования не были зарегистрированы какие-либо изменения размеров и структуры матки и яичников. В результате приема препарата Клеверол в течение 6 мес у пациенток не выявлено изменений толщины и структуры эндометрия (табл. 6). Таким образом, 6-месячное применение данного препарата для лечения климактерических расстройств оказалось безопасным для пациенток с точки зрения развития гиперплазии эндометрия.

Выводы

Проблема ранних и отдаленных последствий дефицита эстрогенов в климактерии является актуальной не только в медицинском, но и в социальном аспекте и на современном этапе может быть успешно решена благодаря созданию безопасных и эффективных препаратов. Многие женщины, страдающие климактерическими расстройствами, ищут альтернативный метод общепринятой ЗГТ, поскольку опасаются риска развития онкологических заболеваний. Некоторым пациенткам такое лечение противопоказано из-за сопутствующей соматической патологии.

Применение препарата Клеверол, содержащего экстракт клевера, оказывает положительное влияние на проявление климактерического синдрома,

Таблица 4. Оценка маркеров остеопороза при анализе крови

Показатели	Визит 0 (до терапии)	Визит 1 (через 3 мес)	Визит 2 (через 6 мес)	Достоверность, р
Остеокальцин, нг/мл	31,29	36,61	33,91	0,290
β -телопептид, пг/мл	477,10	468,25	490,14	0,568



Таблица 5. Оценка данных коагулограммы

Показатели	Визит 0 (до терапии)	Визит 1 (через 3 мес)	Визит 2 (через 6 мес)	Достоверность, р
Протромбиновое время, с	20,0	18,74	18,77	0,716
Протромбиновый индекс, %	99,83	93,03	99,45	0,753
АЧТВ, с	31,0	35,16	34,83	0,144
Тромбиновое время, с	16,14	16,46	17,67	0,634
Концентрация фибриногена, г/л	3,27	3,37	3,32	0,849
Время рекальцификации плазмы, с	203,31	200,08	216,13	0,151
Каолиновое время, с	72,65	70,72	71,12	0,485

Таблица 6. Оценка данных УЗИ

Показатели M ± m	Визит 0 (до терапии)	Визит 1 (через 3 мес)	Визит 2 (через 6 мес)	Достоверность, р
Толщина эндометрия, мм	3,67 ± 0,12	2,79 ± 0,20	2,64 ± 0,15	0,512

липидный спектр и гормональный профиль, приводя к уменьшению или полному исчезновению климактерических расстройств. Таким образом, прием Клеверола является эффективным альтернативным методом лечения климактерического синдрома, особенно легкой и среднетяжелой форм, что позволяет значительно улучшить качество жизни женщин данной возрастной группы.

Литература

1. Зайдиева Я.З. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: дис... докт. мед. наук. — М., 279 с.
2. Балан В.Е. Применение фитопрепаратов для лечения климактерических расстройств. — media/consilium/07_06.
3. Сметник В.П. Селективные эстроген-рецепторные модуляторы — альтернатива заместительной гормонотерапии // Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. — М.: Бином, 2003. — С. 236-244.
4. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии // Медицина климактерия. — М.: Литера, 2006. — С. 166-186.

5. Сметник В.П., Карелина С.Н. Альтернативные пути коррекции климактерических расстройств // Климактерий. — 2004. — №4. — С. 3-6.

6. Atkinson C., Compston J.E., Day N.E., Dowsett M., Bingham S.A. The effects of phytoestrogen on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // Am J Clin Nutr. 2004 Feb; 79 (2): 326-33.

7. Davis S.R. Phytoestrogens therapy for menopausal symptoms // Br Med J 2001; 323: 354-5.

8. Munoz G.H., Pluchinos S. Cimicifuga racemosa for the treatment of hot flushes in women surviving breast cancer // Maturitas 2003; 44 (Suppl. 1).

9. Hidalgo L.A., Chedraui P.A. et al. The effect of red clover isoflavones on menopausal symptoms, lipids and vaginal cytology in menopausal women: A randomized, double-blind, placebo-controlled study // Gynecological Endocrinology, 2005, 21 (5): 257-264.

10. Simoncini T., Fornari L., Mannella P., Caruso A., Garibaldi S., Baldacci C., Genazzani A.R. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts // Menopause. — 2005.

□

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



Украинское общество иммунологов, аллергологов, иммунореабилитологов Всеукраинская ассоциация клинической химии и лабораторной медицины (ВАКХЛМ)

Уважаемые коллеги!

Приглашаем иммунологов, аллергологов, специалистов лабораторий, гинекологов, дерматовенерологов, инфектологов, микробиологов, специалистов здравоохранения принять участие в **Международной конференции национальных стратегий для TORCH-комплекса, Chlamydia trachomatis и вируса папилломы человека**. Мероприятие состоится **15-16 ноября 2012 г.** в Киеве по адресу: ул. Госпитальная, 4, гостиница «Русь».

В программе конференции будут рассмотрены последние клинические, диагностические, экономические и научные достижения в медицине. Кроме того, будет представлена промышленная выставка в новой, интересной форме.

С более подробной информацией (в т.ч. с программой мероприятия)
можно ознакомиться на сайте: www.mazg.com.ua

Регистрационный взнос — 130-230 евро.

Контакты:

- междунар. офис (финансовая поддержка, спонсорство, выставка) — тел.: +371 6 722 8428, моб.: +371 2 860 991, факс: +37167228337, e-mail: galina.bukovska@btgroup.lv — Галина Буковская;
- региональный офис (трансферы, размещение, техническое оборудование, визовая поддержка) — тел.: +380 44 2217703, факс: +380 44 2217702, e-mail: ditravel@dialogkyiv.com.ua — Вивиана Хромова.

Оргкомитет



Современные достижения в области онкогинекологии

В сентябре 2011 г. в Судакe проходил XII съезд онкологов Украины. В его работе приняли участие около 1200 специалистов в области онкологии из всех регионов Украины и ближнего зарубежья, которые прибыли в Крым для того, чтобы обсудить наиболее актуальные вопросы диагностики и лечения раковых заболеваний.

Съезд онкологов Украины – традиционное мероприятие, заслужившее за долгие годы репутацию наиболее масштабного и наукоемкого события среди медицинской общественности нашей страны. В его рамках прошла специализированная выставка фармакологической продукции и новейшего медицинского оборудования ведущих международных и отечественных компаний. Актуальные вопросы оказания специализированной медицинской помощи онкологическим больным были рассмотрены на секционных заседаниях съезда. В частности, на секции онкогинекологии рассматривались тактические ошибки в терапии опухолей яичника, вопросы хирургического лечения трофобластической болезни беременности, использования современных методов сохранения фертильности у пациенток с онкологической патологией в различные возрастные периоды.

Л.И. Воробьева, д.мед.н., профессор, руководитель отдела онкогинекологии Национального института рака МЗ Украины выступила с докладом «Тактические ошибки в лечении опухолей яичника».

Основное внимание в работе онкогинекологической секции было посвящено обсуждению роли общества онкогинекологов Украины в преодолении диагностических и тактических ошибок в работе первичного лечебного звена.

Недостаточная осведомленность врачей общечелечной сети о природе рака яичника (РЯ), особенностях метастазирования, адекватных подходах к диагностике и лечению данного заболевания приводит к тактическим ошибкам и неутешительным результатам терапии. Ежегодно в мире регистрируют до 200 тыс. новых случаев РЯ и более 100 тыс. женщин умирает. При этом на I-II стадию болезни приходится только 30% впервые выявленных случаев патологии, в то же время распространенные формы составляют 70%. В результате в течение года после постановки диагноза умирает каждая третья больная. У женщин в постменопаузальном периоде РЯ встречается в 10 раз чаще, чем в пременопаузе.

В Украине регистрируют стабильные показатели заболеваемости РЯ с тенденцией к возрастанию и неизменно высокий уровень смертности. Ежегодно данную патологию диагностируют более чем у 4 тыс.

пациенток (15,8 случая на 100 тыс. женщин). Таким образом, РЯ занимает 7-е место (5%) в структуре общей онкологической заболеваемости и 3-е – среди гинекологических опухолей после рака тела и шейки матки. Как следствие, РЯ становится ежегодно причиной смерти почти 2 тыс. молодых женщин. Результаты 5-летней выживаемости составляют только 30-40%, несмотря на применение последних достижений науки в лечении этой категории пациенток.

Большинство (85%) новообразований яичника развивается из покровного эпителия. Половина эпителиальных опухолей доброкачественные, 33% – злокачественные, 16% – пограничные, с низким потенциалом злокачественности (при некоторых морфологических признаках злокачественности инвазивный рост отсутствует). Эпителиальный РЯ чаще встречается у женщин старше 40 лет. Как правило, это кистозно-солидные образования, метастазирующие имплантационно по брюшине. Злокачественные опухоли половых органов у девочек поражают преимущественно яичники (86%), чаще всего они имеют неэпителиальную природу (герминогенные, опухоли стромы полового тяжа, гонадобластома).

Факторы риска эпителиального РЯ:

- наличие данного заболевания у родственниц 1-й линии родства;
- мутации генов BRCA1 и BRCA2;
- раннее менархе (до 11 лет);
- поздняя менопауза (после 55 лет);
- рак молочной железы в анамнезе;
- ранняя (до 20 лет) и поздняя (после 35 лет) первая беременность.

Диагностика РЯ предусматривает:

- сбор анамнеза (жалобы);
- оценку внешнего вида больной;
- анализ наследственности;
- ректовагинальное исследование;
- УЗИ;
- рентгенографию легких, ЖКТ;
- КТ, МРТ;
- определение опухолевых маркеров;
- диагностическую лапароскопию.

Стандартным подходом к лечению больных с опухолями яичников является хирургическое вмешательство. Максимальный период наблюдения пациенток с опухолевидными образованиями в области придатков составляет 3 мес.

Незамедлительное оперативное лечение показано при наличии:

- опухоли солидного характера (вне зависимости от возраста и величины образования);



- опухоли кистозного характера у пациенток в пре- и менопаузальном возрасте (вне зависимости от величины образования);
- опухоли кистозного характера > 8 см в диаметре у женщин репродуктивного возраста.

Злокачественные опухоли яичника при проведении лапароскопии выявляют в 0,9-4,2% случаев. Лапароскопический метод в хирургии доброкачественных образований в области придатков матки становится рутинным. Однако больных со злокачественными опухолями яичников не только в нашей стране, но и во всем мире, принято оперировать лапаротомным путем.

С учетом агрессивности течения РЯ, склонности к имплантационному метастазированию необходимо строгое соблюдение следующих условий:

- сохранение целостности капсулы опухоли;
- извлечение опухоли в специальном контейнере;
- цитологическое исследование перитонеальной жидкости, мазков с поверхности брюшины;
- проведение резекции второго (визуально подозрительного в отношении злокачественной опухоли) яичника, субтотальной резекции большого сальника;
- срочное морфологическое исследование (во время операции является решающим в определении тактики при лапароскопических операциях).

Невозможность выполнения одного из этих условий требует или завершения операции, или проведения конверсионной лапаротомии.

Выделяют два варианта нерадикальных операций: первый (лучший) вариант — при неполном объеме без хирургического стадирования. После операции пациентку направляют к онкогинекологу и проводят повторную радикальную операцию в ближайшие сроки. Второй вариант (худший) — при условно полном объеме без хирургического стадирования (без цитологического исследования перитонеальной жидкости, субтотальной резекции сальника). Длительный период ожидания окончательного гистологического заключения повышает частоту возникновения распространенных форм заболевания.

Оптимальным объемом оперативных вмешательств, выполняемых по поводу злокачественных новообразований яичников, являются экстирпация матки с придатками и субтотальная резекция большого сальника. При распространенных формах заболевания проводится экстраперитонеальная экстирпация матки с придатками, перитонеумэктомия, парааортальная лимфодиссекция.

У пациенток репродуктивного возраста с РЯ IA стадии возможно выполнение органосохраняющей операции в объеме удаления придатков, пораженных опухолью, резекции контралатерального яичника и субтотальной резекции большого сальника.

При проведении лапароскопических и полостных операций по поводу кист яичников необходимо соблюдать следующие правила:

- строгий предоперационный отбор больных;

- энуклеация опухоли в пределах здоровых тканей с удалением в контейнере;
- срочное гистологическое исследование.

Диагностические и тактические ошибки в лечении больных со злокачественными опухолями яичников обусловлены: низкой онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети; неадекватной интерпретацией данных, полученных в процессе обследования; интраоперационной недооценкой характера опухолевого процесса; неполным использованием клинично-инструментальных методик для уточнения диагноза и, как результат, проведением нерадикальной операции.

Среди тактических ошибок при первичных оперативных вмешательствах выделяют следующие:

- недооценка макроскопической структуры опухоли яичника;
- отсутствие срочных цитологических и гистологических исследований;
- невыполнение резекции контралатерального яичника;
- нарушение принципов абластики;
- невыполнение экстирпации большого сальника.

Наибольшее количество тактических ошибок в хирургическом лечении опухолей яичников связано с неадекватным выполнением экстирпации большого сальника, в котором чаще всего выявляют метастазы РЯ. В макроскопически неизменном большом сальнике в 16-22% случаев определяют микрометастазы.

В завершение докладчик отметила, что ни одно из преимуществ лапароскопической хирургии не должно быть реализовано в ущерб онкологическому радикализму.

В докладах, представленных на секции, отмечалось улучшение работы первичного лечебного звена в диагностике редких онкогинекологических заболеваний.

Украина — одна из немногих европейских стран, где было проведено популяционное исследование заболеваемости пузырным заносом — наиболее часто встречаемой в клинической практике формой трофобластической болезни беременности (ТББ) (рис.). ТББ — это сборное понятие, включающее группу доброкачественных и злокачественных новообразований трофобласта. В литературе для обозначения этой болезни используют также термины «трофобластическая неоплазия» и «трофобластическая опухоль». ВОЗ в понятие ТББ включает пузырный занос (полный и частичный), инвазивный пузырный занос, хориокарциному, опухоль плацентарной площадки, эпителиоидную трофобластическую опухоль.

Основным методом специального лечения ТББ является противоопухолевая лекарственная терапия, подбираемая согласно прогностической балльной шкале FIGO/BO3. Применение современных режимов химиотерапии позволяет излечить 100% больных группы низкого риска (даже с метастатической формой заболевания) и 80% пациенток группы высокого риска консервативными методами с сохранением репродуктивной функции.



Успешное проведение противоопухолевой медикаментозной терапии в последние годы снизило роль хирургического метода в лечении данной патологии. Однако 30% больных по-прежнему нуждаются в обширных хирургических вмешательствах.

Используемые сегодня в лечении ТББ хирургические вмешательства можно разделить на следующие группы:

- эвакуация пузырного заноса;
- операции по экстренным показаниям (гинекологические и негинекологические);
- плановые хирургические вмешательства (органосохраняющие операции на матке, гистерэктомия, удаление химиорезистентных метастазов);
- малоинвазивные методы.

Эвакуация полного пузырного заноса осуществляется посредством:

- вакуум-аспирации (отсасывающей кюреткой диаметром 12 мм);
- кюретажа (основной метод хирургического лечения при размерах матки < 10 нед беременности);
- внутривенного введения окситоцина однократно (после полной эвакуации опухолевой ткани).

Эвакуация частичного пузырного заноса предполагает применение кюретажа (на малых сроках) или медикаментозного метода с помощью введения в полость матки простагландина E_2 .

Показаниями к выполнению повторных выскабливаний стенок матки являются уровень хорионического гонадотропина человека < 5000 МЕ/л и сонографически подтвержденное наличие остаточной ткани в полости матки. Сформулировать в будущем показания к повторным выскабливаниям призвано исследование GOG-0242 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00521118), начатое в октябре 2007 г.

В последнее время в практику активно внедряются малоинвазивные методы органосохраняющего хирургического лечения данной категории пациенток, которые включают:

- эндоскопические операции (торакоскопическая резекция легких, тубэктомия, гистерэктомия, резекция яичников, резекция кишечника), которые являются лечебными, а не диагностическими манипуляциями;
- катетеризацию и эмболизацию маточных артерий;
- пункцию кист яичников (трансабдоминальную под ультразвуковым контролем или трансфторикальную), позволяющую снизить риск развития острых хирургических ситуаций;
- локальное введение химиопрепарата в опухолевый узел в миометрии у пациенток группы низкого риска (небольшое количество наблюдений не позволяет объективно оценить целесообразность использования данного метода).

Наименее изученной проблемой органосохраняющего хирургического лечения ТББ является

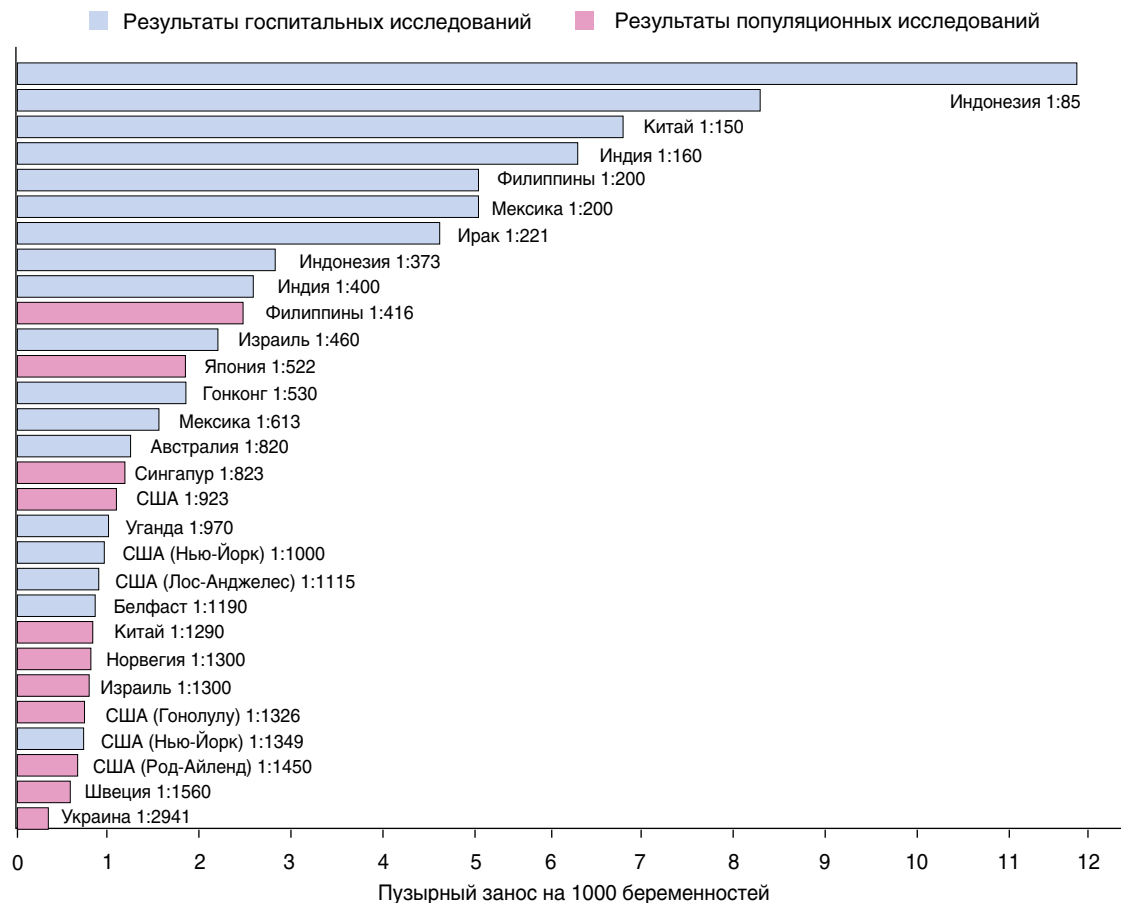


Рисунок. Эпидемиология пузырного заноса в странах мира



резекция матки с ее последующей реконструкцией. В ходе исследования, цель которого заключалась в изучении эффективности органосохраняющего хирургического лечения злокачественных трофобластических опухолей, десяти пациенткам с вышеуказанным диагнозом была выполнена резекция и последующая реконструкция матки (табл. 1).

Возраст женщин, которым были проведены плановые хирургические вмешательства, составлял от 17 до 32 лет. У 50% больных беременность, которая привела к развитию трофобластической опухоли, была первой. Продолжительность латентного периода колебалась от 1 до 15 мес (в среднем 6,8 мес). У большинства (60%) женщин диагностировали трофобластические опухоли, инициированные пузырным заносом. Размер матки варьировал от 5 до 12 нед беременности (в среднем соответствовал 9 нед). По данным лучевых методов исследования, у всех пациенток обнаруживали опухолевые узлы в миометрии размером от 6 до 8 см в диаметре. У двух (20%) больных диагностированы кисты яичников размером более 6 см в диаметре. У шести (60%) пациенток выявлена I стадия заболевания, у одной (10%) – II стадия, у трех (30%) – III стадия. В группу низкого риска ТББ входили шесть (60%) женщин, в группу высокого риска – четыре (40%). Первичное лечение получали восемь (80%) пациенток. У двух (20%) больных лечение по органосохраняющей программе было проведено по поводу рецидива заболевания.

Пациенткам были выполнены следующие плановые хирургические вмешательства: резекция дна матки с опухолевым узлом, резекция трубного угла матки, резекция передней стенки матки, резекция левого ребра матки, энуклеация опухолевого узла, атипичная резекция матки, резекция задней стенки матки. Пациентке с рецидивом заболевания (первичное лечение проводилось не на базе Национального института рака) выполнены комбинированная резекция левого ребра матки с рецидивной опухолью, резекция мочевого пузыря, атипичные резекции верхней, средней и нижней долей правого легкого. Восстановление менструальной функции было зарегистрировано через 1-3 мес после завершения химиотерапии. По данным УЗИ с цветным доплеровским картированием, ангиоархитектоника матки восстановилась в течение 3 мес после хирургического вмешательства. Срок наблюдения составил от 1 до 10 лет. Сообщений о возникновении рецидивов заболевания не поступало.

Результаты этих исследований и анализ существующих литературных данных показали, что молодых пациенток с химиорезистентными опухолями матки можно вылечить с сохранением репродуктивной функции, способствуя тем самым их полноценной медицинской и социальной реабилитации.

В докладах, прозвучавших на секции онкогинекологии, отмечалось, что совершенствование методов лечения онкологических заболеваний привело к значительному увеличению продолжительности жизни пациентов репродуктивного возраста. В связи с этим вопрос сохранения фертильности у онкогинекологических больных приобретает все большую значимость. Химио- и лучевая терапия, применяемые в схеме лечения, повреждают репродуктивные органы. Именно поэтому онкологическим пациенткам перед началом лечения командой врачей должна быть проведена оценка степени риска бесплодия и предложен оптимальный способ сохранения способности к деторождению.

Основные пути сохранения фертильности у лиц женского пола, используемые сегодня, – это хирургическое перемещение яичников из зоны облучения, медикаментозное подавление овуляции, криоконсервирование репродуктивных клеток и тканей перед началом противоопухолевой терапии с целью аутотрансплантации или использования в циклах вспомогательных репродуктивных технологий.

Для девочек в препубертатном возрасте (до 9-12 лет) доступны только криоконсервирование овариальной ткани и хирургическое перемещение яичников из зоны облучения; в пубертатном периоде (с 10-12 до 14-16 лет) становится возможным также сохранение яйцеклеток; в постпубертатном периоде (15-17 лет и старше) – еще и криоконсервирование эмбрионов.

Показаниями для криоконсервирования овариальной ткани (репродуктивных клеток) являются:

1. При злокачественных опухолях:
 - опухоли кости (остеосаркома, саркома Юинга);
 - рак молочной железы;
 - меланома;
 - нейробластома;
 - опухоль Вильмса (эмбриональная аденомиосаркома почки);
 - злокачественные опухоли кишечника;
 - злокачественные опухоли, не связанные с женской половой системой (саркома малого таза,

Таблица 1. Характеристика больных с трофобластическими опухолями

Характеристика больных	Неотложные хирургические вмешательства	Плановые хирургические вмешательства	Всего
К-во пациенток	2	8	10
Средний возраст, лет	21-31 (26)	17-32 (25)	17-32 (25)
К-во баллов по шкале FIGO/BO3	2	7	6
Стойкая ремиссия	2	8	10
Смертность	0	0	0



рабдомиосаркома, опухоли подвздошной кости, ректосигмоидного отдела толстой кишки);

- злокачественные опухоли женских половых органов в малом тазу (ранний рак шейки матки, ранняя карцинома влагалища, ранняя карцинома вульвы, рак яичника IA стадии, пограничные опухоли яичника с низкой степенью злокачественности);
- системные заболевания (лимфома Ходжкина, неходжкинская лимфома, лейкомии [лейкозы], медуллобластома).

2. При доброкачественных опухолях:

- одностороннее или билатеральное удаление яичников;
- доброкачественные опухоли яичников;
- тяжелый и рецидивирующий эндометриоз;
- носительство мутации BRCA1 или BRCA2;
- риск преждевременной менопаузы (синдром Тернера, генетическая наследственность);
- доброкачественные заболевания, требующие применения химиотерапии (аутоиммунные заболевания: системная красная волчанка, ревматоидный артрит, болезнь Бехчета, болезнь Вегенера);
- доброкачественные гематологические заболевания (серповидноклеточная анемия, большая талассемия, апластическая анемия).

Перед тем, как сохранить овариальную ткань, у пациентки оценивают риск метастазирования опухоли в яичники (табл. 2).

Фертильность у лиц женского пола может быть сохранена нижеописанными способами.

1. Сохранение овариальной ткани путем криоконсервирования:

- новый и перспективный метод сохранения фертильности;
- процедура лапароскопического забора ткани яичника технически несложная, а послеоперационный период перед началом основного лечения (химио- или лучевой терапии) корот-

кий. Однако при этом не следует забывать об осложнениях, связанных с проведением лапароскопической операции.

Сегодня в мире после реимплантации ткани яичника рождено 12 детей и несколько женщин, забеременевших благодаря аутотрансплантации, находятся на различных сроках гестации.

2. Криоконсервирование зрелых яйцеклеток (ооцитов):

- необходимо разрешение онколога на выполнение гиперстимуляции яичников. Согласно протоколу, применение тамоксифена или ингибиторов ароматазы уменьшает отрицательное воздействие гиперстимуляции на рост гормональнозависимых опухолей; при этом случаи удачной стимуляции редки;
- возможность проведения гиперстимуляции яичников до начала лечения (от 2 до 6 нед);
- отсутствие у женщины полового партнера, от которого она хотела бы иметь ребенка, или ее нежелание по этическим или религиозным причинам использовать для оплодотворения донорскую сперму;
- очень низкая выживаемость и способность к оплодотворению у размороженных яйцеклеток (из 10 замороженных выживает 6, при этом лишь 2-3 из них способны к оплодотворению). Однако в мире имеются данные о 900 детях, рожденных таким способом.

3. Выделение незрелых ооцитов и создание условий для их созревания *in vitro*. Существуют данные о рождении 1300 детей (400 сообщений о их перинатальном периоде), однако частота удачных имплантаций и наступления беременности значительно ниже по сравнению с экстракорпоральным оплодотворением (ЭКО) с использованием зрелых яйцеклеток.

4. Криоконсервирование эмбрионов (наиболее рутинный метод сохранения фертильности; после размораживания эмбрионы лучше выживают по сравнению с яйцеклетками, даже зрелыми):

Таблица 2. Оценка риска метастазирования в яичник (Yavuz Emre Sukur et al.)

Степень риска	Онкопатологии
Низкая	Плоскоклеточный рак шейки матки Саркома Юинга Рак молочной железы (I-III стадия; инфильтрация протоков) Опухоль Вильмса Неходжкинская лимфома Лимфома Ходжкина Остеогенная саркома Негенитальная рабдомиосаркома
Средняя	Рак молочной железы (IV стадия; инфильтрация доли) Рак толстой кишки (включая опухоли прямой кишки и аппендикулярного отростка) Адено-/аденосквамозный рак шейки матки Высокозлокачественные опухоли ЖКТ
Высокая	Лейкемии Лимфома Беркитта Нейробластома Генитальная рабдомиосаркома



- разрешение онколога на выполнение гиперстимуляции яичников. Согласно протоколу гиперстимуляции, тамоксифен или ингибиторы ароматазы уменьшают ее отрицательное воздействие на рост гормональнозависимых опухолей, но случаи удачной стимуляции редки;
- отсрочка (от 2 до 6 нед) на проведение гиперстимуляции до начала лечения;
- наличие у женщины полового партнера, от которого она хочет иметь детей в дальнейшем, или согласие на оплодотворение ее яйцеклеток донорской спермой.

5. Медикаментозное подавление овуляции (можно комбинировать с криоконсервированием ткани яичника).

6. Хирургическое перемещение яичников из зоны облучения (можно комбинировать с криоконсервированием ткани яичника).

Условные критерии для проведения криоконсервирования ткани яичника (Anderson et al., 2008; Rosendahl M. et al., 2011):

- возраст пациентки до 35 лет;
- отсутствие детей;
- реальный шанс пятилетней выживаемости (хороший прогноз в отношении продолжительности жизни женщины);
- вероятность восстановления функции яичника, нарушенной проводимым лечением, достигает 50%;
- возраст старше 15 лет — ранее не проводилась химио- и радиотерапия;
- возраст до 15 лет — у пациенток после проведенной ранее химиотерапии средней интенсивности.

Трансплантация здоровой ткани яичника, подвергшейся криоконсервированию, позволяет преодолеть гормональную недостаточность и способствует восстановлению репродуктивной функции у

пациенток, которые излечились от онкологического заболевания. Забор ткани проводится лапароскопическим методом в условиях стационара, после чего ее помещают в специальную среду и доставляют в лабораторию (до 20 ч транспортировки). Ткань препарируют с разделением на стрипы (полоски размером 3x1x10 мм), 20% которых подвергается бактериологическому, вирусологическому исследованиям и проверке на наличие опухолевых клеток (иммуногистохимический анализ); 80% стрипов замораживается.

Криоконсервированию подлежит кортикальный слой яичника, в котором созревают яйцеклетки. Размороженная и пересаженная в организм ткань способна синтезировать женские половые гормоны и продуцировать яйцеклетки. Более 70% фолликулов после криоконсервирования сохраняют нормальное строение и жизнеспособность. Размораживание фрагментов ткани производится непосредственно перед трансплантацией, которая выполняется лапароскопическим методом в сайт сохранившегося яичника или в брюшную стенку (ортотопическая трансплантация) либо в специально сформированный карман под кожей предплечья или нижней части живота пациентки (гетеротопическая трансплантация). В первом случае после приживления трансплантата может наступить физиологическая беременность, во втором — созревающие яйцеклетки извлекаются для проведения ЭКО.

Подводя итог вышеизложенному, можно отметить, что многообразие современных репродуктивных технологий позволяет подобрать оптимальный способ сохранения способности к деторождению как одной из важнейших составляющих высокого качества жизни у пациенток с онкологической патологией в различные возрастные периоды.

Подготовила Марина Малей

FDA уточнило возможный риск тромбообразования, связанный с приемом пероральных контрацептивов

Федеральные органы здравоохранения США обнародовали информацию о том, что в инструкцию к применению препарата джаз и некоторых других новых пероральных контрацептивов (ПК) добавлено предупреждение о том, что при их приеме существует более высокая вероятность образования тромбов, чем при использовании ПК, синтезированных ранее. Данная информация будет представлена в инструкции к применению препарата джаз фирмы Bayer, его предшественника ямин и других аналогичных препаратов, содержащих дроспиренон. Это особенно важно с учетом того, что данные ПК являются одними из самых продаваемых

в США, поскольку они обладают дополнительными неконтрацептивными преимуществами и могут применяться у пациенток с акне и другими гормональнозависимыми состояниями.

В заявлении специалистов Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration, FDA) указано, что внесение вышеуказанного дополнения в инструкцию к ПК обусловлено недавно обнародованными результатами исследований, которые свидетельствуют о том, что прием дроспиренонсодержащих контрацептивов сопровождается несколько более высоким риском тромбообразования по сравнению с другими противозачаточными препаратами.

По материалам
<http://www.pharmpro.com>

ДАЙДЖЕСТ





Женщина имеет право выбора!

Т.Д. Моисеева-Постоловская, к.мед.н., кафедра акушерства и гинекологии
Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Винницкий областной центр планирования семьи

Женщина в любой стране мира имеет право на высококвалифицированную медицинскую помощь и право не использовать привычных методов контрацепции, наносящих вред ее здоровью [1, 2].

Женщина имеет право на репродуктивное здоровье, которое гарантировано конвенцией о правах человека. Она имеет право на получение достоверной информации от специалистов и средств массовой информации о методах, обеспечивающих сохранение репродуктивного здоровья, в т.ч. о контрацепции как плановой, так и экстренной.

Женщина имеет право выбора любого метода контрацепции, и он должен быть доступен для нее. Конец XX и начало XXI ст. ознаменовались бурным развитием контрацептивных технологий. Достижения фармакологии половых стероидов и поистине фантастические лечебно-профилактические возможности гормональной контрацепции в отношении оздоровления женской репродуктивной системы, продемонстрированные за прошедшие полвека, открыли удивительные перспективы перед обществом (Хамошина М.Б., 2010).

Однако в некоторых (экстренных) ситуациях методы плановой контрацепции могут быть либо недоступны, либо некорректно использованы. При этом следует подчеркнуть, что такие ситуации должны быть действительно экстренными, а не возникать вследствие неиспользования плановых методов контрацепции. Регулярное применение противозачаточных средств свидетельствует о высоком уровне информированности и грамотности населения.

Какие же случаи относятся к экстренным? Экстренными являются следующие ситуации:

- не были использованы другие способы контрацепции;
- контрацептив оказался непригодным к применению или метод контрацепции был использован неправильно (разрыв презерватива, соскальзывание или неправильное его использование);
- последовательный пропуск приема трех или более таблеток комбинированных оральных контрацептивов (КОК);
- прием таблетки, содержащей только прогестаген (мини-пили), с опозданием более чем на 3 ч;
- инъекция препарата для контрацепции, содержащего только прогестаген (депо-медроксипрогестерона ацетат или норэтистерона энантат), с опозданием более чем на 2 нед;

- ежемесячная инъекция комбинированного эстроген-гестагенного препарата с опозданием более чем на 7 дней;
- смещение, позднее наклеивание/введение или преждевременное удаление кожного пластыря или вагинального кольца;
- смещение, поломка, разрыв или преждевременное удаление диафрагмы или шейного колпачка;
- экспульсия внутриматочной системы;
- неудавшийся прерванный половой акт (т.е. семяизвержение в вагину или на внешние гениталии);
- нерастворение спермицидной таблетки или пленки перед половым актом;
- неправильный расчет периода воздержания или совершение полового акта в день цикла, благоприятный для зачатия;
- в случае сексуального насилия, во время которого женщина не была защищена эффективным методом контрацепции.

Женщина имеет право на выбор контрацептивного средства в экстренных случаях.

Какие существуют методы экстренной контрацепции (ЭК)?

- Комбинированные эстроген-гестагенные препараты (применение КОК по особой схеме Юзпе).
- Гестагены (левоноргестрел, препараты Постинор и Эскапел).
- Антипрогестины (мифепристон).
- Внутриматочные спирали.

Термин «экстренная контрацепция» наиболее точно отражает идею этого метода и свидетельствует о том, что он должен применяться безотлагательно, в крайних случаях, в течение ограниченного периода времени после незащищенного полового акта. В первую очередь ЭК — это альтернатива абортам.

По оценке специалистов США, ЭК могла бы предотвратить 1,7 млн незапланированных беременностей ежегодно, а количество искусственных абортов уменьшилось бы примерно на 40%. При повсеместном клиническом использовании данный метод позволяет снизить риск нежелательной беременности приблизительно на 75% (Хамошина М.Б., 2010).

По мнению экспертов ВОЗ, многие женщины не знают о существовании достаточно эффективных методов ЭК и поэтому своевременно



не обращаются за помощью к врачу. Отсутствие информации о методах ЭК является одной из причин высокой частоты возникновения нежелательных беременностей, а в дальнейшем — искусственных аборт (Хамошина М.Б., 2010) [3-5]. Недостаточная осведомленность о методах ЭК, неправильное их использование обуславливают появление необоснованных мифов, опасений и развитие осложнений. Некоторые специалисты занимают обвинительную позицию относительно ЭК, поскольку связывают различные нарушения репродуктивного здоровья с ее применением. При этом упускается главное — цель назначения ЭК: возможность выбора для женщины в критической, «незащищенной» ситуации, поскольку аборт — не лучшее решение. Последствия аборта на разных стадиях беременности несравнимы ни с чем (психологические и физические страдания, негативное влияние на репродуктивное здоровье). В то же время безопасность метода ЭК при правильном применении доказана в многочисленных исследованиях, проводимых на протяжении десятилетий. Порой мы поддаемся влиянию негативных суждений об ЭК (высокие дозы гормонов, риск кровотечений и т.д.), сформировавшихся вследствие недостатка информации, и забываем о существовании реальных последствий абортов. Когда речь идет об ЭК, необходимо помнить, что:

- ЭК применяется только в неотложных случаях и не является альтернативой плановой контрацепции;
- ЭК — это альтернатива абортам;
- доказана безопасность метода ЭК при правильном его применении;
- методом ЭК можно пользоваться так часто, как это необходимо.

Это не значит, что данный метод можно применять регулярно. Частое или регулярное использование ЭК свидетельствует о том, что женщина не получила полной и объективной информации о методах плановой контрацепции.

Метод ЭК постоянно изучается и совершенствуется, разрабатываются эффективные схемы применения препаратов (Прилепская В.Н., 2009; Westley E., Glasier A., 2010).

Какой препарат и метод выбрать?

Внутриматочный контрацептив (ВМК) может быть введен с целью ЭК до момента имплантации, которая происходит приблизительно в течение 5 дней после овуляции, или на протяжении 5 дней после незащищенного полового акта, если день овуляции трудно определить. Контрацептивный эффект ВМК связан с нарушением трансформации эндометрия из-за механического воздействия; кроме того, ионы меди оказывают эмбриотоксический эффект (Хамошина М.Б., 2010) [6]. Действие ВМК начинается сразу после его введения, что обеспечивает немедленный контрацептивный эффект при последующих половых актах в этом же цикле и в течение следующих 5 лет. Од-

нако при рассмотрении возможности назначения ВМК в качестве средства ЭК следует учитывать индивидуальные особенности женщины, противопоказания к введению ВМК и ее желание в дальнейшем длительно использовать именно этот метод. Учитывая существующий риск развития воспалительных заболеваний матки и придатков в течение первых 2 нед после введения ВМК, его нецелесообразно применять в качестве ЭК молодым нерожавшим пациенткам, при наличии большого числа половых контактов и партнеров, при случайных половых связях, сексуальном насилии (Хамошина М.Б., 2010).

Метод Юзпе — это применение комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, содержащих этинилэстрадиол в дозе 100 мкг и левоноргестрел в дозе 500 мкг, дважды с интервалом 12 ч в течение 72 ч после незащищенного полового контакта. Таким образом, проведение ЭК в рекомендуемых дозах сопряжено с потреблением 200 мкг этинилэстрадиола и 1000 мкг левоноргестрела [7]. Метод Юзпе сейчас практически не используется, так как чистый левоноргестрел без эстрогенов (например Эскапел) эффективнее схемы Юзпе, и на фоне применения этого препарата отмечено меньшее количество побочных эффектов (Mittal S., 2008). Противопоказания к применению метода Юзпе обусловлены наличием эстрогенного компонента в КОК и включают: ишемическую болезнь сердца, инсульт, тромбоэмболию в анамнезе, стенокардию, мигрень, патологию свертывающей системы крови, гепатит, беременность. Нежелательно также использование данного метода женщинами старше 35 лет и курящими (более 15 сигарет в день) [8].

В Украине для ЭК наиболее часто используют препараты Постинор (в упаковке 2 таблетки по 750 мкг левоноргестрела каждая) и Эскапел (одна таблетка, содержащая 1,5 мг левоноргестрела). Средства, аналогичные по составу Постинору и Эскапелу, используются во всем мире и выпускаются под торговыми названиями Plan B, Levonelle, NorLevo и др. Во многих странах эти препараты разрешены к безрецептурному отпуску, и количество этих стран постоянно увеличивается.

Однократный режим приема левоноргестрела в дозе 1,5 мг (Эскапел) с практической точки зрения имеет преимущество над его двукратным приемом в дозе 0,75 мг (Постинор). По данным ВОЗ, повышение дозы левоноргестрела до 1,5 мг не приводит к увеличению количества побочных эффектов в сравнении с его приемом в дозе 0,75 мг (ВОЗ, 2005).

Препарат, содержащий мифепристон в дозе 10 мг, более известен в Украине под торговым названием гинепристон.

Часто в социальных сетях (в интернете) женщины, описывая тот или иной препарат, связывают профиль его безопасности со словами «гормональный» и «негормональный». Однако не существует



классификации препаратов для ЭК по принципу гормональные/негормональные. Частота таких побочных эффектов, как тошнота, рвота, диарея, головокружение, головная боль, существенно не отличается у женщин, принимавших различные препараты (левоноргестрел или мифепристон) (von Hertzen H. et al., 2002).

Это связано с тем, что, согласно международной АТС-классификации лекарственных средств, все препараты для ЭК в форме таблеток относятся к одной и той же группе G — «Средства, влияющие на мочеполовую систему и половые гормоны». Например, препараты левоноргестрела относятся к группе «Гормональные контрацептивы для системного применения» (G03A). Лекарственные средства на основе мифепристона входят в группу «Половые гормоны и средства, влияющие на половую сферу» (G03X).

Лекарственных средств ЭК растительного происхождения не существует, так же как нет негормональных препаратов для ЭК. С этой целью используются гестагены (левоноргестрел) и антипрогестины (мифепристон).

Безопасность мифепристона изучали под руководством ВОЗ (1999, 2002). Было проведено многоцентровое рандомизированное исследование по сравнению эффективности и оценке побочных эффектов при однократном приеме мифепристона в дозах 600, 50 и 10 мг в качестве средства ЭК. Результаты этого исследования показали, что прием мифепристона в дозе 10 мг не отражается на эффективности препарата.

При использовании мифепристона наблюдаются такие побочные эффекты, как тошнота, рвота, головная боль, напряжение в молочных железах, а наиболее часто — задержка менструации. Так, при приеме 600 мг мифепристона таковая наблюдалась у 36% женщин, 50 мг — у 23%, 10 мг — у 18% пациенток (Прилепская В.Н., 2007).

Безопасность средств ЭК, содержащих только левоноргестрел (Постинор или Эскапел), была четко продемонстрирована результатами многочисленных исследований и опытом применения этих препаратов на протяжении нескольких десятилетий (von Hertzen H. et al., 2002).

Приведем несколько фактов, подтверждающих безопасность использования препаратов с левоноргестрелом (например Эскапела).

- Левоноргестрел (например Эскапел) хорошо переносится, выводится из организма в течение нескольких дней, не оказывает токсического эффекта. Нет данных, свидетельствующих о его аллергических свойствах (Grimes D.A. et al., 2001; Kook K. et al., 2002; Sambol N.C., 2006). Применение левоноргестрела для ЭК не представляет риска передозировки (Grimes D.A. et al., 2001). С целью ЭК ВОЗ рекомендует однократный прием 1,5 мг левоноргестрела (Эскапел) в течение

72 ч после незащищенного полового акта. Его повторное применение не сопровождается какими-либо изученными рисками для здоровья (WHO, International Consortium for Emergency Contraception [ICEC], 2010).

- Результаты проведенных на сегодняшний день исследований свидетельствуют об отсутствии связи между применением левоноргестрела и повышением риска развития онкопатологии.
- *Эскапел можно применять в период лактации* (при этом следует воздержаться от кормления грудью в течение 6 ч после приема препарата) [10]. На фоне применения мифепристона необходимо делать перерыв в грудном вскармливании на несколько дней.
- *Эскапел не обладает тератогенным действием.* В инструкции к препарату мифепристон 10 мг не указано, что у него отсутствует тератогенный эффект. Таблетки левоноргестрела для ЭК (например Эскапел), ошибочно принятые при наступившей беременности, не оказывают негативного влияния на уже развивающийся плод. В исследовании, в котором сравнивали исходы беременности у женщин, принимавших и не принимавших левоноргестрел, не было обнаружено различий в показателях невынашивания беременности, частоте пороков развития плода или в численном соотношении полов при рождении (Zhang L. et al., 2009). Таким образом, принятый на фоне беременности левоноргестрел не представляет опасности для плода. Это очень важно, поскольку существует возможность выносить здорового ребенка в том случае, если все же будет решено сохранить беременность.

- Использование гормональных противозачаточных средств, включая левоноргестрел, не оказывает влияния на способность к зачатию в будущем (Liskin L. et al., 1984; Norris Terner A. et al., 2002). При приеме таблеток для ЭК левоноргестрел выводится в течение нескольких дней, и женщина может забеременеть при последующих половых актах.
- Применение левоноргестрела в качестве средства ЭК не повышает риска эктопической беременности (Trussell J. et al., 2003; Farquhar C.M., 2005).
- Однократный прием левоноргестрела в дозе 1,5 мг (Эскапел) так же эффективен, как и стандартная схема его приема по 0,75 мг дважды с интервалом 12 ч. При сравнительном анализе этих двух режимов приема различий в побочных эффектах не выявлено (Mittal S., 2008).
- Левоноргестрел избирательно связывается с рецепторами прогестерона и проявляет максимальную биологическую активность в организме без каких бы то ни было предварительных превращений, не оказывает эстрогенного эффекта [6, 11].



Некорректным является сопоставление доз левоноргестрела (гормона) и мифепристона (антигормона). Имея стероидное строение, оба препарата обладают принципиально различным механизмом действия и принадлежат к разным группам АТС-классификации.

На интернет-форумах при обсуждении дозы действующих веществ препаратов часто можно встретить следующее утверждение: «...препараты для ЭК содержат высокую дозу синтетического гормона левоноргестрела, в 5-10 раз превышающую таковую в обычных средствах плановой контрацепции».

Неправомерно сравнивать гормональную нагрузку при однократном применении препаратов для ЭК, содержащих левоноргестрел (например Эскапел), и КОК, используемых регулярно с целью плановой контрацепции.

По утверждению экспертов Департамента репродуктивного здоровья и исследований ВОЗ (Department of Reproductive Health and Research [RHR]), в одном курсе таблеток левоноргестрела (например Эскапела) для ЭК содержание активного гормона составляет менее половины его дозы, рассчитанной на один менструальный цикл (МЦ), при применении наиболее распространенных препаратов для плановой контрацепции. В последнем случае доза левоноргестрела распределена на более длительный период приема.

По мнению E. Westley, A. Glasier (2010), опровергать каждый миф в интернете и каждую недостоверную консультацию очень тяжело. В 2009 г. группа экспертов из разных стран подготовила предназначенное для широкого круга специалистов краткое, изложенное в доступной форме заявление о безопасности средств ЭК, содержащих только левоноргестрел. В период с 2009 по 2012 г. ситуация по данному вопросу не изменилась. С содержанием этого заявления, подготовленного совместно ВОЗ, Международной федерацией акушеров и гинекологов (FIGO), Международной федерацией планирования семьи (IPPF) и Международным консорциумом по экстренной контрацепции (ICES), можно ознакомиться на веб-сайте ВОЗ [12]. Эффективность и безопасность одномоментного приема 1,5 мг левоноргестрела – дозы, содержащейся в Эскапеле, – подтверждена результатами исследования ВОЗ с участием более 4 тыс. женщин из 14 стран мира. Специалисты ICES рекомендуют такой режим приема в качестве препарата первого выбора. При соблюдении предлагаемого режима применения левоноргестрел в дозе 1,5 мг существенно не влияет на факторы свертываемости крови, обмен жиров и углеводов (Прилепская В.Н., 2007; Юзько А.М., 2010). Поскольку действие левоноргестрела при использовании его с целью ЭК продолжается в течение ограниченного периода

времени, специалисты считают, что на него не распространяются меры предосторожности, существующие при долгосрочном использовании КОК, содержащих этот гестаген (Vasilakis C., Jick S.S., Jick H., 1999).

Таким образом, если на женских форумах в интернете проскальзывают опасения по поводу высокой дозы левоноргестрела при применении его с целью ЭК, это говорит о том, что женщинам недоступна информация о мнении международных экспертов относительно безопасности приема данного гестагена в разных дозах (2 таблетки по 0,75 мг или 1 таблетка 1,5 мг). Не владея полной информацией о правильном использовании метода ЭК, женщины применяют его некорректно (не по показаниям, путая с методами плановой контрацепции, длительно или регулярно используя). В результате этого отмечаются нежелательные побочные эффекты, в частности нарушение МЦ. Пациентки вовремя не обращаются за консультативной помощью к врачу, самостоятельно выбирая метод и препарат, которые порой им не подходят.

При использовании Эскапела по показаниям не наблюдается его существенного влияния на МЦ.

В случае приема левоноргестрела более 1 раза в течение одного МЦ не выявлено серьезных побочных эффектов (Halpen V. et al., 2010). Результаты исследования с участием более 4 тыс. женщин свидетельствуют, что при применении левоноргестрела и мифепристона более чем у половины из них менструация наступила в пределах 2 сут относительно ожидаемого срока (Hertzen H. et al., 2002).

Нерегулярные кровотечения, вызываемые приемом левоноргестрела, возникают редко и прекращаются самостоятельно, поскольку не являются признаком какого-либо заболевания или беременности. Прорывные кровотечения в течение первой недели после приема левоноргестрела встречаются с частотой от 0 до 17% и, как правило, не требуют лечения (Cheng L. et al., 2008; ВОЗ, USAID, 2008). В данном случае речь идет о ранней менструации, обусловленной особенностями механизма действия левоноргестрела и свидетельствующей об отсутствии беременности. Ранняя менструация или децидуальная реакция отмены может чаще возникать в том случае, если таблетка использована до наступления лютеиновой фазы МЦ, в результате чего во вторую фазу цикла происходит резкое снижение уровня прогестерона [13, 14]. При применении ЭК в раннюю фазу МЦ следующая менструация с большей вероятностью будет наблюдаться раньше срока. Использование метода во второй половине цикла на сроке наступления менструации обычно не отражается [7].



На фоне приема мифепристона отмечена дозозависимая задержка в возобновлении менструаций. Задержка наступления месячных — это один из недостатков мифепристона как средства ЭК, потому что женщина продолжает испытывать волнение до тех пор, пока не начнется новый МЦ (Hertzen H. et al., 2002; Mittal S., 2008). Если менструация наступает на неделю позже предполагаемого срока, то пациентке необходимо рекомендовать проведение теста на беременность.

Когда применение метода ЭК имеет максимальный эффект?

Метод наиболее эффективен в первые три дня после незащищенного полового акта. Вместе с тем результаты рандомизированных исследований подтверждают необходимость соблюдения 72-часового интервала, поскольку по его истечении эффективность ЭК снижается. Максимальная протекция достигается при использовании ЭК в первые 72 ч после незащищенного полового акта. Отсроченный на 12 ч прием препаратов повышает вероятность наступления беременности на 50% [3, 13, 15]. При указании на повторный половой акт без предохранения в течение ближайших 120 ч после контакта, принятого за точку отсчета, необходимо предупредить женщину об ожидаемом снижении эффективности ЭК [10].

Что известно об Эскапеле?

Эскапел при однократном приеме в течение 72 ч после полового акта эффективно предупреждает нежелательную беременность. Важно отметить, что чем раньше женщина приняла таблетку, тем выше ее эффективность.

Преимущества Эскапела:

- препарат первого выбора для ЭК;
- эффективность и безопасность доказаны исследованиями ВОЗ;
- можно принимать в любой день МЦ;
- удобство однократного приема;
- отсутствие тератогенного действия;
- возможно применение в период кормления грудью;
- наступление последующей менструации (после однократного приема) в ожидаемое время у большинства женщин;
- отсутствие кумуляции и быстрое выведение из организма;
- не влияет на способность к зачатию в будущем;
- не вызывает развития онкопатологии;
- не обладает эстрогенным действием;
- не повышает риск эктопической беременности.

Эскапел:

- не представляет риска передозировки;
- не влияет на метаболические процессы и параметры свертываемости крови при правильном применении;
- является наиболее изученным. Во многих странах этот препарат разрешен к безрецептурному отпуску, и количество таких стран продолжает увеличиваться.

Какой метод контрацепции выбрать после применения ЭК?

Барьерные методы контрацепции можно начинать использовать сразу после проведения ЭК, методы регулярной контрацепции (КОК, чисто прогестиновые контрацептивы и др.) — сразу или в первый день менструации [1, 10, 16].

Женщина всегда имеет право выбора, при этом он должен быть обдуманным и безопасным для здоровья. Препараты ЭК, например Эскапел, применяются только в случае контрацептивной неудачи, в качестве помощи при экстремальной жизненной ситуации (необходимость немедленного использования после полового акта, определившего показания к их применению). Таблетки для ЭК назначают после незащищенного полового акта, включая сексуальный дебют, сексуальное насилие, в т.ч. в случаях, когда не применялись никакие средства контрацепции или имела место контрацептивная неудача (нарушение целостности, соскальзывание или неправильное использование презерватива, экспульсия ВМК, пропуск приема таблетки КОК). Цель применения метода ЭК заключается в предотвращении нежелательной беременности посредством нарушения механизмов овуляции, оплодотворения или имплантации, что зависит от дня МЦ (Хамошина М.Б., 2010). Женщины должны знать, что такой метод существует, что он эффективен, безопасен, может использоваться в пределах 72 ч после незащищенного полового акта и не применяется в качестве регулярного метода [4, 5, 10].

Наиболее эффективным и безопасным методом ЭК в мире признано использование чистого левоноргестрела (например Эскапела) [10, 15].

Согласно результатам двух многоцентровых исследований, проведенных под эгидой ВОЗ, на основании которых разработаны рекомендации по использованию ЭК [9, 10], и совместного заявления экспертов ВОЗ, Международной федерации акушеров и гинекологов (FIGO), Международной федерации планирования семьи (IPPF) и Международного консорциума по экстренной контрацепции (ICES) 2009 г. [12], на данный момент не доказано преимущество мифепристона в разных дозировках (от 10 мг и выше) над однократным приемом левоноргестрела 1,5 мг или в других дозировках! Необходимо помнить, что эти препараты имеют стероидную структуру и разные механизмы действия, которые и определяют их переносимость.

- Средства для ЭК с левоноргестрелом не относятся к группе препаратов для прерывания беременности.
- Наряду с сопоставимой эффективностью мифепристона в дозе 10 мг и левоноргестрела в двух режимах применения — двукратно по 0,75 мг (Постинор) с интервалом 12 ч и однократно 1,5 мг (Эскапел) — в течение



120 ч после незащищенного полового акта были получены данные, позволившие определить однократный режим приема 1,5 мг левоноргестрела (например Эскапела) как метод первого выбора [10, 17].

- На фоне приема препаратов ЭК с левоноргестрелом чаще отмечаются кровянистые выделения (от 0 до 17%), как правило, не требующие лечения. Частота их появления зависит от времени приема препарата (фазы МЦ, соблюдения установленных временных рамок приема). При применении ЭК в раннюю фазу МЦ следующая менструация с большей вероятностью будет наблюдаться раньше срока. Использование метода во второй половине цикла на сроке наступления менструации обычно не отражается.
- На фоне приема мифепристона в дозе 10 мг достоверно чаще отмечается задержка наступления следующей менструации, что вызывает тревогу как у врача (необходимость исключения внематочной или маточной беременности), так и у женщины.

Наблюдение после применения ЭК включает оценку эффективности метода (при задержке ожидаемой менструации более чем на 7 дней необходимо исключить беременность любой локализации) и консультацию по поводу плановой контрацепции.

Выбор (плановой или экстренной) контрацепции должен быть индивидуальным, с учетом показаний и противопоказаний к ее применению. **Делая выбор в пользу любого метода контрацепции, следует основываться на данных доказательной медицины. Любая контрацепция лучше аборта!**

Литература

1. Гинекология: национальное руководство / Под ред. В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 355-380.
2. WHO Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception // *Lancet*, 1998; 352: 428-433.
3. A randomised trial of mifepristone (10 mg) and levonorgestrel versus for emergency contraception / H. Hamoda et al. // *Obstet. Gynecol.*, 2004; 104: 1307-1313.
4. Over-the-counter access to emergency contraception for teens / C.C. Harper et al. // *Contraception*, 2008; 77: 230-233.
5. Women's voices about emergency contraceptive pills «overthecounter»: a swedish perspective / G. Aneblom et al. // *Contraception*, 2002; 66: 339-343.
6. Клиническая гинекология: избр. лекции / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2007. — С. 212-218.
7. Сперофф Л., Дарни Ф.Д. Клиническое руководство по контрацепции. Пер. с англ. / Под ред. В.Н. Прилепской. — М.: БИНОМ, 2009. — 432 с.
8. Medical eligibility criteria for contraceptive use. 4th ed. World Health Organization, 2009.
9. Emergency contraception Pills: Medical and service delivery guidelines. 2nd ed. International Consortium for Emergency contraception, Washington DC, USA, 2004. — www.cccinfo.org.
10. FFPRHC Guidance (April 2006) Emergency contraception // *J. Fam. Plan. Reprod. Health Care*, 2006; 32 (2): 121-128.
11. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под. ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — С. 683-714.
12. Fact sheet on the safety of levonorgestrel-alone emergency contraceptive pills [LNG-ECPs]. Geneva: World Health Organization; 2010. Available from: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/HRP_RHR_10_06 [accessed 9 March 2010].
13. Pharmacokinetic study of different dosing regimens of levonorgestrel for emergency contraception in healthy women / E. Johansson et al. // *Hum. Reprod.*, 2002; 17: 1472-1476.
14. Tremblay D., Gainer E., Uimann A. The pharmacokinetics study of 750 microg levonorgestrel following administration of one single dose or two doses at 12- or 24-h interval // *Contraception*, 2001; 64: 327-331.
15. Interventions for emergency contraception / L. Cheng et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2008, Issue 2, No. CD001324.
16. Акушерство и гинекология: Клин. рекомендации / Под ред. В.И. Кулакова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — С. 384-390.
17. Low dose mifepristone levonorgestrel and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomised trial / H. von Hertzen et al. // *Lancet*, 2002; 360: 1803-1810.

□

Уважаемые читатели!

Перед вами один из номеров журнала «Медицинские аспекты здоровья женщины» (МАЗЖ) Издательского дома «Здоровье Украины. Медицинские журналы».

Настоящая анкета распространяется с целью изучения мнений читателей о журнале. Мы будем вам благодарны, если вы ответите на поставленные вопросы и за внимание к нашему изданию.

Заполненную анкету просим выслать по адресу:

ул. Светлицкого, 35а, 2-й этаж, г. Киев, 04123 или по e-mail: arefieva@id-zu.com (с пометкой МАЗЖ).

Анкета читателя*

Ф.И.О. Возраст

Место работы (название медицинского учреждения и отделения)

Специальность Должность, ученая степень.

1. Какое мнение у вас сложилось о МАЗЖ?

2. Назовите три лучших материала номера:

.....

.....

3. Публикации каких авторов вы хотели бы видеть на страницах журнала МАЗЖ?

.....

.....

4. Какие недостатки, по вашему мнению, имеются в журнале? По возможности, приведите конкретные примеры. . . .

.....

.....

5. Предложите темы для будущих номеров МАЗЖ.

.....

.....

.....

Присланная в адрес редакции анкета гарантирует получение следующего номера журнала бесплатно.

Укажите сведения, необходимые для отправки журнала.

Ф.И.О.

Индекс город (село) район область

улица дом. корпус квартира.

тел.: e-mail:

Согласны ли вы подписаться на рассылку анонсов мероприятий и выходов журнала? да ☐ нет ☐

* Я добровольно передаю указанные в анкете персональные данные ООО «Здоровье Украины». Также даю согласие на их использование для получения от компании (связанных с ней лиц, коммерческих партнеров) изданий, информационных материалов, рекламных предложений, а также на помещение моих персональных данных в базу данных компании, неограниченное во времени хранение данных.



Інформація про передплату журналу «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Шановні читачі! Передплатити наше видання ви можете в будь-якому поштовому відділенні зв'язку «Укрпошти» чи в регіональному передплатному агентстві України за каталогом у розділі «Охорона здоров'я України. Медицина», а також у редакції «Видавничого дому «Здоров'я України. Медичні журнали».

Журнал «Медичні аспекти здоров'я жінки»

Зацікавить терапевтів, неонатологів, акушерів-гінекологів, дерматовенерологів, ендокринологів, кардіологів, психіатрів

Передплатний індекс – **95404**

Періодичність виходу – 10 разів на рік

Вартість передплати на рік – 250 грн

на півріччя – 125 грн

Наші реквізити:

ТОВ «Медичні аспекти здоров'я жінки»

ЄДРПОУ 32775808

р/р 2600400910001 МФО 300108

Київська філія ПАТ «Банк «Київська Русь»

Відділ передплати: тел./факс: 391-31-40

E-mail: parubec@id-zu.com