

Содержание



КОНТРАЦЕПЦИЯ

Экстренная контрацепция:
факты и вымыслы 5

Новости от компании «Рихтер Гедеон»,
или В единстве и гармонии 40

ГИНЕКОЛОГИЯ

Современный взгляд на проблему
синдрома поликистоза яичников (СПКЯ).
Роль комбинированных оральных
контрацептивов в терапии СПКЯ
С.Б. Чечуга 23

Влияние комбинированной заместительной
гормональной терапии на состояние
эндометрия и характер кровотечений
у женщин в постменопаузе 30

Вульвовагинальный кандидоз
и гормональная контрацепция
М.В. Майоров, С.И. Жученко,
О.Л. Черняк 38

Лікування пухлиноподібних
уражень яєчників у жінок
репродуктивного віку
В.К. Кондратюк, О.В. Донцова 62

МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке
Е.Н. Андреева, С.А. Ласачко,
С.Р. Галич, В.А. Заболотнов
Обзор конференции 9

Гормональная контрацепция
и костная ткань
Н.В. Григорьева 41

МАММОЛОГИЯ

Профілактика розвитку та прогресування
доброякісних дисгормональних дисплазій
молочних залоз у жінок після завершення лактації
І.А. Жабченко 34

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонс мероприятий 33

Медицинские журналы для врача-практика

Рациональная
фармакотерапия
96488
<http://rpht.com.ua>



Нейро News:
психоневрология
и нейропсихиатрия
96489
<http://neuro.health-ua.com>

Практична
ангіологія
94976
<http://angio.health-ua.com>



Клінічна
імунологія.
Алергологія.
Інфектологія
94977
<http://kiai.com.ua>

Острые
и неотложные
состояния
в практике врача
95403
<http://emergency.health-ua.com>



Дитячий лікар
37812
<http://d-l.com.ua>

Медицинские
аспекты
здоровья женщины
95404
<http://mazg.com.ua>



Медицинские
аспекты
здоровья мужчины
89519

Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м. Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40

Учредитель

Игорь Иванченко

Руководитель проекта

Татьяна Артюнина

Издатель«Медицинские аспекты
здоровья человека»**Генеральный директор**

Анастасия Чаплыженко

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Отдел рекламыАнастасия Чаплыженко
Chaplyzhenko@id-zu.com**Шеф-редактор**Мария Арефьева
Arefieva@id-zu.com**Ответственный секретарь**

Алла Яворская

Медицинские редакторыМарина Малей
Ольга Жигунова
Инна Субботина**Литературные редакторы**Алла Яворская
Анастасия Классен**Дизайн/верстка**

Елена Заболотная

**Начальник производственного
отдела**

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-31-40
ragubec@id-zu.comРегистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05Подписано в печать 08.04.2013
Заказ № 08/04
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 [P] публикуются на правах рекламы. Пометка [P] используется для публикаций рекламного характера, содержащих информацию о медицинских лабораториях, услугах медицинских клиник, медицинской аппаратуре, иных, в т.ч. лекарственных, средствах, которые не внесены в перечень запрещенных к рекламированию. Публикации с пометкой [I] содержат информацию о лекарственных средствах и предназначены для медицинских и фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или предоставленной для распространения на специализированных мероприятиях по медицинской тематике, в первую очередь определяется Законом Украины от 04.04.1996 г. № 123/96-ВР «О лекарственных средствах». Ответственность за содержание рекламных и информационных материалов несут лица, подавшие указанные материалы для размещения в издании. Перепечатка материалов допускается только с разрешения редакции. Защищено авторским правом. Рукописи не возвращаются.

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

© Иванченко И.Д., 2006.



Редакционная коллегия

Бенюк Василий Алексеевичд.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 Людмила 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,**Смоляк 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 Викторпрофессор факультета акушерства и гинекологии (Medicine University
of British Columbia), Ванкувер, Канада



Экстренная контрацепция: факты и вымыслы

На сегодняшний день частота незапланированной беременности остается достаточно высокой, а среди врачей продолжаются дискуссии касательно использования различных методов экстренной контрацепции. С появлением улипристала ацетата в качестве нового средства для экстренной контрацепции возникла необходимость в упорядочении имеющихся сведений по использованию всех средств экстренной контрацепции с учетом особенностей их применения, возможных побочных эффектов и противопоказаний. Предлагаем вашему вниманию обзор статьи ведущего специалиста Кливлендского центра здоровья семьи Р. Batur (США), построенный в форме вопросов и ответов (подтверждения фактов и опровержения вымыслов) касательно экстренной контрацепции.

Несмотря на то, что сегодня существует множество эффективных методов контрацепции, частота наступления нежелательной беременности и аборт остается высокой. Только в США в период с 1973 по 2008 г. было выполнено почти 50 млн легальных абортов. Около половины наступивших беременностей у американских женщин являются незапланированными, при этом четыре из десяти нежелательных беременностей заканчиваются абортом. Среди пациенток, сделавших аборт, 54% использовали какой-либо метод контрацепции в течение месяца до наступления беременности.

В такой ситуации остается надеяться, что применение методов экстренной контрацепции приведет к снижению частоты искусственного прерывания беременности. Тем не менее, по результатам обзора за 2006–2008 гг., проведенного Центром контроля и профилактики заболеваний США (US Centers for Disease Control and Prevention), только 9,7% женщин в возрасте от 15 до 44 лет сообщили о том, что когда-либо использовали метод экстренной контрацепции. Рассматривая приведенные данные в перспективе, можно предположить, что в течение года у такого же количества женщин (около 10%) в указанной возрастной группе наступившая беременность в половине случаев окажется нежелательной. Очевидно, существует необходимость повышения уровня информированности о методах обычной и экстренной контрацепции среди пациенток.

В ходе исследования, проведенного Т. Harrison (2005), изучали доступность экстренной контрацепции. Так, было отмечено, что около половины опрошенных медицинских сотрудников отделений неотложной помощи в 1212 больницах США не предоставляли помощи при необходимости использования экстренной контрацепции, даже в случаях сексуального насилия.

Безусловно, проведение образовательной работы по вопросам экстренной контрацепции также необходимо. Ассоциация специалистов в области репродуктивного здоровья (Association of Reproductive Health Professionals) разработала полезный веб-сайт, на котором в дополнение к самой актуальной информации о методах экстренной контрацепции и тактике их выбора представлены рекомендации о том, как обсуждать вопросы экстренной контрацепции с пациентами (www.arhp.org).

Выбор метода экстренной контрацепции

Вопрос: является ли применение левоноргестрелсодержащих препаратов в дозе 0,75 и 1,5 мг наиболее эффективным среди методов экстренной контрацепции?

Ответ: нет, не является. Хотя данное утверждение было правомочным до одобрения в США применения препарата с улипристала ацетатом в августе 2010 г.

На протяжении многих лет использование левоноргестрела было основой экстренной контрацепции, сменив прием комбинированных эстроген-гестагенных препаратов (метод Юзпе) вследствие лучшей переносимости и более высокой эффективности. Основным механизмом действия левоноргестрела заключается в задержке овуляции. Данное вещество применяют в дозе по 0,75 мг двукратно в течение 12 ч или в виде однократного приема 1,5 мг (табл.). Оба препарата левоноргестрела доступны в продаже женщинам в возрасте 17 лет и старше (до 17 лет — по рецепту). Тем не менее результаты рандомизированного контролируемого исследования показали, что у женщин, принимавших улипристал, частота наступления беременности была в два раза ниже, чем у пациенток, получавших левоноргестрел, — 0,9 и 1,7% соответственно.



Таблица. Препараты экстренной контрацепции в США

Контрацептивы	Способ применения и дозы	Безопасность использования при грудном вскармливании	Преимущества
Левоноргестрел	1,5 мг внутрь однократно 0,75 мг внутрь дважды (в течение 120 ч после полового акта)	Безопасно	Доступен в продаже без рецепта Безопасность применения при наступившей беременности
Улипристала ацетат	30 мг внутрь однократно в течение 120 ч после полового акта	Небезопасно	Эффективность выше, чем у левоноргестрела Сохранение эффективности в течение 72-120 ч
Медьсодержащая внутриматочная система (Cu-BMC)	Вводится в течение 5 дней после полового акта	Безопасно	Метод является высокоэффективным и обеспечивает надежную контрацепцию при дальнейшем использовании

Результативность действия препаратов экстренной контрацепции

Вопрос: правда ли, что улипристал сохраняет свою эффективность на протяжении 120 ч (5 дней) после произошедшего незащищенного полового акта, в то время как левоноргестрел менее эффективен, если пациентка откладывает прием препарата?

Ответ: улипристал является селективным модулятором рецепторов прогестерона второго поколения. Препараты этой группы могут действовать как агонисты, антагонисты или смешанные агонисты-антагонисты рецепторов прогестерона в зависимости от типа ткани, на которую оказывается влияние. Улипристал принимают однократно в дозе 30 мг в течение 120 ч после полового акта.

В одном из исследований, проведенных A.F. Glasier et al. (2010), приняли участие 1696 женщин, 844 из которых получали улипристала ацетат, а остальные 852 пациентки — препарат с левоноргестрелом. Эффективность улипристала была такой же, как и при приеме левоноргестрела в течение 72 ч после полового акта с целью экстренной контрацепции. Согласно результатам исследования, беременность наступила у 15 пациенток в группе улипристала по сравнению с 22 — в группе левоноргестрела (отношение рисков [ОР] 0,68; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,35-1,31). К тому же при использовании препаратов в промежутке от 72 до 120 ч после полового акта в группе улипристала не зафиксировано ни одного случая наступления беременности по сравнению с тремя в группе левоноргестрела. Поскольку улипристал имеет длительный период полувыведения (32 ч), он может задерживать овуляцию на более длительное время, чем продолжительность жизни сперматозоидов, тем самым расширяя диапазон возможностей для экстренной контрацепции. Тем не менее пациенткам следует рекомендовать избегать незащищенных половых актов в дальнейшем, поскольку экстренная контрацепция

действует в основном за счет механизма задержки овуляции, что может повысить вероятность возникновения беременности в течение следующих нескольких дней.

Мифепристон в качестве средства экстренной контрацепции

Вопрос: действительно ли в США мифепристон, также известный как RU-486, помимо его использования для медикаментозного прерывания беременности, применяют в качестве средства экстренной контрацепции?

Ответ: мифепристон, являющийся селективным модулятором рецепторов прогестерона, весьма эффективен при его использовании в течение 120 ч после незащищенного полового акта и может сохранять свое действие до 17 дней. Хотя мифепристон и является одной из наиболее эффективных форм экстренной контрацепции, однако в США для применения с указанной целью он не утвержден. Тем не менее данный препарат одобрен к использованию для медикаментозного аборта в более высоких дозах, чем для экстренной контрацепции. В отличие от левоноргестрела мифепристон оказывает свое действие посредством двух потенциальных механизмов — задержки овуляции и предотвращения имплантации.

Применение внутриматочной системы с целью экстренной контрацепции

Вопрос: соответствует ли реальности тот факт, что эффективность использования левоноргестрелсодержащей внутриматочной системы (ЛНГ-ВМС) в предотвращении беременности составляет 99,8% при условии ее введения в течение 5 дней после незащищенного полового акта?

Ответ: ЛНГ-ВМС не была изучена в качестве метода экстренной контрацепции. Однако это утверждение будет справедливым для использования Cu-BMC, срок действия которой составляет 10 лет. Cu-BMC считается очень эффективным



методом экстренной контрацепции, ассоциированным с риском возникновения беременности от 0 до 0,2% при ее введении до момента имплантации оплодотворенной яйцеклетки, т.е. в течение 5 дней после овуляции. При желании ВМС можно использовать в течение 10 лет в качестве метода контроля над рождаемостью. Однако предложенный метод требует наличия специальных навыков у медицинского персонала. Важно также убедиться, что пациентка не подвержена повышенному риску заражения инфекциями, передающимися половым путем, при высокой вероятности возникновения незащищенного полового акта в дальнейшем. Американский колледж акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) рекомендует введение ВМС в течение 5 дней после произошедшего незащищенного полового акта в качестве метода экстренной контрацепции.

В одном из последних обзоров K. Cleland et al. (2012) представлен анализ опубликованных по всему миру результатов 42 исследований с использованием Cu-ВМС в качестве экстренной контрацепции. Было установлено, что Cu-ВМС является не только высокоэффективным методом экстренной контрацепции, но и одним из самых надежных и экономически выгодных противозачаточных средств.

Применение экстренной контрацепции в середине цикла

Вопрос: важно ли при выборе метода экстренной контрацепции учитывать фазу менструального цикла во время случившегося полового акта?

Ответ: да, важно. С помощью экстренной контрацепции не всегда возможно предупредить наступление нежелательной беременности. Наиболее широко используемый метод, заключающийся в приеме 1,5 мг левоноргестрела внутрь в течение 72 ч после полового акта, предотвращает беременность не менее чем в 50% случаев. Glasier et al. (2011) показали, что применение экстренной контрацепции зачастую было неэффективным, если незащищенный половой акт произошел в период овуляции. В некоторых случаях женщине тяжело определить, находится ли она в фертильном периоде, когда риск наступления беременности является наиболее высоким. Поскольку путем введения ВМС и использования улипристала ацетата, вероятно, можно предотвратить большее количество беременностей, чем при применении препаратов левоноргестрела, указанные методы считаются более предпочтительными в период повышенного риска наступления беременности.

Применение экстренной контрацепции у пациенток с ожирением

Вопрос: существует ли вероятность того, что экстренная гормональная контрацепция будет неэффективной у женщин с ожирением?

Ответ: да, существует. Последние данные показывают, что независимо от того, какой препарат экстренной контрацепции использован *per os*, риск наступления беременности более чем в 3 раза выше у пациенток, страдающих ожирением (ОР 3,60; 95% ДИ: 1,96-6,53), и в 1,5 раза выше у женщин с избыточной массой тела (ОР 1,53; 95% ДИ: 0,75-2,95). Более высокий риск неэффективности использования экстренной контрацепции наблюдается при повышенном индексе массы тела, высокой вероятности наступления беременности (незащищенный половой акт в фертильную фазу менструального цикла) и совершения незащищенного полового акта в дальнейшем. Среди пациенток с ожирением, принимавших левоноргестрел, частота наступления беременности составила 5,8%, что незначительно превышает общий уровень ожидаемой беременности, в случае если методы экстренной контрацепции не использовались. Это подтверждает тот факт, что для женщин, страдающих ожирением, прием левоноргестрелсодержащих препаратов в качестве экстренной контрацепции может быть неэффективным.

У данной категории больных следует отдавать предпочтение более эффективным методам экстренной контрацепции, таким как введение ВМС или прием улипристала ацетата. Тем не менее наличие ожирения не должно быть причиной отказа от применения средств экстренной контрацепции.

Экстренная контрацепция и аборт

Вопрос: вызывает ли экстренная контрацепция аборт?

Ответ: нет, однако пациентки могут обратиться к врачу за более подробной информацией по этому поводу. Средства гормональной экстренной контрацепции оказывают эффект в основном в результате задержки или ингибирования овуляции и поэтому препятствуют оплодотворению. Прием левоноргестрела или комбинированных эстроген-гестагенных препаратов вряд ли будет оказывать негативное воздействие на эндометрий после оплодотворения. Таким образом, указанные вещества, вероятно, не могут повлиять на способность эмбриона проникнуть в эндометрий. Вместе с тем улипристал может обладать прямо противоположным действием на состояние эндометрия после овуляции вследствие его ингибирующего эффекта на прогестерон. Улипристал по своей химической структуре похож на мифепристон, и механизм его действия варьирует в зависимости от времени приема в течение менструального цикла. Если незащищенный половой акт произошел в фертильную фазу менструального цикла, улипристал действует как плацебо; если непосредственно перед овуляцией — задерживает ее наступление и тем самым предотвращает оплодотворение (по аналогии с левоноргестрелом). Улипристал нивелирует способность эмбриона



проникать в эндометрий или задерживает этот процесс посредством различных механизмов действия.

По мнению специалистов ACOG, беременность начинается не с оплодотворения яйцеклетки, а с ее имплантации в эндометрий, поскольку именно с этого момента тест на беременность показывает положительный результат.

Следует отметить, что Cu-ВМС также препятствуют имплантации яйцеклетки после оплодотворения, что, вероятно, и объясняет их высокую эффективность.

Левоноргестрел действует путем предотвращения овуляции, а улипристал и медные ВМС оказывают свой эффект после оплодотворения, тем не менее с учетом стандартного определения беременности они не считаются препаратами, вызывающими аборт.

В случае использования левоноргестрелсодержащих препаратов экстренной контрацепции при наступившей беременности неблагоприятное воздействие на плод не было зарегистрировано.

Улипристал классифицируется как препарат категории X относительно безопасности применения при беременности, поэтому его использование в этот период противопоказано. На основе информации, предоставленной производителем, не существует адекватных, хорошо контролируемых исследований по изучению использования улипристала у беременных. Однако в испытаниях на животных после применения улипристала наблюдалась гибель плода (в период органогенеза), при этом пороки развития или неблагоприятные последствия у плода при сохранившейся беременности отсутствовали. Улипристал не используют для прерывания существующей беременности.

Противопоказания к использованию экстренной гормональной контрацепции

Вопрос: имеются ли для экстренной контрацепции такие же медицинские противопоказания, как и для гормональной терапии?

Ответ: нет, не имеются. Обычные противопоказания к использованию гормональных контрацептивов (например мигрень с аурой, артериальная гипертензия, венозная тромбоэмболия в анамнезе) не применимы в отношении препаратов для экстренной контрацепции ввиду короткой продолжительности их действия. Более того, риск, связанный с беременностью, у таких женщин, скорее всего, превышает вред от использования экстренной контрацепции.

Однако специалисты должны быть осведомлены о потенциальных лекарственных взаимодействиях. По данным производителя, применение улипристала не подавляет и не индуцирует действие ферментов цитохрома P₄₅₀ *in vitro*. При этом

в условиях *in vivo* исследования не проводились. Поскольку улипристал метаболизируется в первую очередь посредством изофермента CYP3A4, может возникнуть взаимодействие между веществами, которые индуцируют или ингибируют CYP3A4. Таким образом, одновременное применение таких лекарственных средств, как барбитураты, рифампицин или противосудорожные препараты (топирамат), может снизить концентрацию улипристала. Использование указанных препаратов также может повлиять на уровень левоноргестрела подобно влиянию на метаболизм комбинированных гормональных контрацептивов. Тем не менее пока не известно, приводит ли такое взаимодействие к снижению эффективности гормональных средств.

Если женщина принимает препараты, которые потенциально могут снизить эффективность экстренной гормональной контрацепции, то в таком случае стоит предложить более эффективный метод, например Cu-ВМС. Если пациентка не заинтересована в использовании ВМС, необходимо настаивать на применении средств экстренной оральной контрацепции, учитывая, что это является одним из последних шансов предотвращения нежеланной беременности.

Эффект применения оральных контрацептивов в сочетании с улипристалом не был изучен, однако с учетом высокой степени связывания последнего с рецепторами прогестерона использование дополнительного барьера в виде оральных контрацептивов рекомендуется в течение оставшихся дней менструального цикла.

Экстренная контрацепция и грудное вскармливание

Вопрос: возможно ли применение средств экстренной контрацепции в период лактации?

Ответ: это зависит от используемого метода. Специалисты ACOG и ВОЗ утверждают, что применение экстренной контрацепции безопасно при грудном вскармливании, однако эти рекомендации касаются только использования прогестинов (например левоноргестрела). Пока неизвестно, может ли улипристал секретироваться с человеческим грудным молоком, хотя в исследованиях на животных это подтверждалось. Таким образом, улипристал не рекомендуется применять в период лактации. Чтобы свести к минимуму воздействие левоноргестрела на ребенка, матери следует отказаться от кормления грудью в течение не менее 8 ч (но не более суток) после приема препарата.

По материалам P. Batur. Emergency contraception: separating fact from fiction // Cleveland clinic journal of medicine, 2012, V. 79, N 11

Обзор подготовила Инна Субботина



Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке

Обзор конференции

В начале марта этого года в Ялте состоялась научная конференция «Репродуктивное здоровье женщины в XXI веке». Главным спонсором этого события стала немецкая компания «Бионорика SE», занимающая лидирующие позиции в производстве растительных лекарственных средств. Научно подтвержденная информация об эффективности и безопасности данных препаратов, применяемых, в частности, в лечении гинекологических заболеваний, приобретает все большее значение. Обсуждению этих тем и было посвящено проведенное мероприятие.

Со вступительным словом выступил А.Н. Рыбалка, д.мед.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии Крымского государственного медицинского университета имени С.И. Георгиевского. Он поприветствовал всех участников конференции и отметил чрезвычайную актуальность проблемы заболеваний женской репродуктивной системы, для решения которой необходимо внедрение самых передовых методик диагностики и лечения.

С докладом «Доброкачественные заболевания молочных желез с точки зрения гинеколога-эндокринолога» выступила Е.Н. Андреева, д.мед.н., профессор, заведующая отделением эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» МЗ Российской Федерации.

Диспластические заболевания молочной железы (ДЗМЖ) представляют собой группу гетерогенных заболеваний, характеризующихся широким спектром пролиферативных и регрессивных изменений ткани молочной железы (МЖ) с нарушенным соотношением эпителиального и соединительнотканного компонентов.

Классификация

Существует множество классификаций фиброзно-кистозной болезни МЖ. Наибольшее распространение получила клинико-рентгенологическая классификация, согласно которой выделяют следующие формы мастопатии:

- диффузная форма фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ);
- диффузная ФКМ с преобладанием железистого компонента (аденоз);

- диффузная ФКМ с преобладанием фиброзного компонента;
- диффузная ФКМ с преобладанием кистозного компонента;
- смешанная форма диффузной ФКМ;
- узловая ФКМ.

Эпидемиология ФКМ

Общая частота ФКМ среди женщин репродуктивного возраста колеблется от 29 до 43%. Частота злокачественных опухолей МЖ составляет 19% (первое место среди злокачественных образований у женщин) и за последние 10 лет повысилась на 29%. Риск развития малигнизации при непролиферативных формах ФКМ составляет 0,9%, при умеренно выраженной пролиферации – 2%, при резко выраженной – 31%.

Факторы риска

Выделяют следующие факторы риска развития ДЗМЖ:

- отягощенная наследственность: наличие рака МЖ (РМЖ) у близких родственников, наследственные формы РМЖ и рака яичников (носительство патологических генов BRCA 1, BRCA 2);
- неблагоприятные факторы гинекологического анамнеза (нарушения менструального цикла [МЦ], ановуляторное бесплодие, миома матки, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия, опухоли яичников);
- эндокринные заболевания (нарушения функции щитовидной железы, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, метаболический синдром, синдром поликистоза яичников [СПКЯ], врожденная дисфункция коры надпочечников);
- острые воспалительные заболевания (маститы), травмы МЖ;
- неблагоприятная экологическая обстановка.

Этиология

Решающая роль в возникновении заболеваний МЖ отводится прогестерондефицитным состояниям, при которых развивающаяся относительная или абсолютная гиперэстрогения приводит к пролиферации эпителия альвеол, протоков, соединительной ткани МЖ, повышению активности фибробластов.



Неоднозначное действие прогестерона на ткани МЖ также связано с его влиянием на различные изоформы рецепторов прогестерона — А и В, отличающиеся наличием дополнительного 164-аминокислотного N-концевого участка у последней. Хотя обе формы рецептора связываются с прогестероном, функциональная активность у них различна. В то время как А-форма выполняет функцию ингибитора, В-форма является активатором транскрипции генов, чувствительных к прогестерону. В различных тканях-мишенях прогестерона соотношение различных форм рецепторов может определять чувствительность этих тканей к действию данного гормона. Как было установлено, в норме соотношение двух форм рецепторов равное, однако при развитии диспластических процессов МЖ в ее тканях начинает преобладать одна из форм рецепторов, обеспечивая тем самым чувствительность МЖ к воздействию прогестерона. При этом соотношение двух форм рецепторов варьирует среди пациенток.

Известно, что развитие гиперпластических процессов в МЖ отмечается у 52% больных с гиперпролактинемией. Патогенетическая роль гиперпролактинемии в развитии мастопатии до конца не уточнена. С одной стороны, повышение содержания пролактина в сыворотке крови может быть только маркером центральных нарушений в системе регуляции репродуктивной функции. Однако, с другой стороны, избыток пролактина оказывает прямое стимулирующее влияние на пролиферативные процессы в тканях МЖ.

Вопрос о роли гипотиреоза в развитии дисплазии МЖ также недостаточно изучен. Однако доказано, что гипофункция щитовидной железы повышает риск возникновения этой патологии по сравнению со здоровыми женщинами в 3,8 раза. У большинства пациенток с гипотиреозом отмечается недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) МЦ или ановуляторные циклы, а также происходит повышенная стимуляция лактотрофов гипофиза тиротропином и, как следствие, возникает функциональная гиперпролактинемия. В конечном итоге это может приводить к развитию пролиферативных процессов в тканях МЖ.

Также одной из причин развития дисплазии МЖ может быть наличие метаболического синдрома, основными составляющими которого являются инсулинорезистентность, компенсаторная гиперинсулинемия, ожирение, гипертриглицеридемия, артериальная гипертензия. Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия активируют процессы пролиферации в тканях МЖ, обуславливая развитие мастопатии.

При ожирении, кроме инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии, существует еще один патогенетический фактор развития дисплазии МЖ, а именно внегонадный синтез половых стероидов в жировой ткани.

При сахарном диабете 1-го типа механизм формирования мастопатии совершенно иной. При

длительно существующей гипергликемией в МЖ в 70% случаев развивается так называемая «диабетическая» мастопатия (склеротический лимфоцитарный лобулит), имеющая аутоиммунную природу. Гипергликемия приводит к экстрацеллюлярному накоплению продуктов неферментативного гликозилирования белков, обладающих неоантигенными свойствами. Это вызывает запуск аутоиммунных процессов и, как следствие, периваскулярную лимфоидно-клеточную инфильтрацию, склероз стромы, что представляет основной морфологический субстрат «диабетической» мастопатии.

При одном из наиболее часто встречающихся эндокринных заболеваний половых органов — СПКЯ — доброкачественная дисплазия МЖ выявляется у каждой второй пациентки. Существуют две причины возникновения ФКМ при СПКЯ. С одной стороны, прогестерондефицитное состояние, характерное для этого заболевания, усугубляет процессы пролиферации в МЖ; с другой — при инсулинорезистентности у больных с СПКЯ имеет значение и действие инсулина на клетки МЖ опосредованно через инсулиноподобные факторы роста.

Клиническая картина ФКМ характеризуется наличием боли в МЖ, усиливающейся перед менструацией. Она может иметь различный характер и интенсивность и чаще всего проходит или уменьшается после окончания менструации. В ряде случаев боль становится очень интенсивной, распространяется на плечо, подмышечную область, лопатку. Иногда пациентки теряют сон, у них развивается канцерофобия, депрессивные состояния.

Клиническая картина мастопатии у эндокринных больных неспецифична.

Дифференциальную диагностику ДЗМЖ проводят, в первую очередь, с РМЖ. Кроме того, необходимо исключить доброкачественные опухоли МЖ (внутрипротоковая аденома, фибroadенома) и опухолеподобные поражения (эктазия протоков, воспалительные псевдоопухоли, гамартома).

Тактика лечения

Лечение доброкачественных ДЗМЖ необходимо проводить с учетом:

- возраста пациентки;
- формы заболевания;
- характера нарушения МЦ;
- репродуктивных планов женщины (необходимость применения контрацепции);
- наличия сопутствующих эндокринных, гинекологических заболеваний или экстрагенитальной патологии.

При наличии любых узловых форм мастопатии требуется консультация онколога.

Диффузные формы ФКМ подлежат консервативной терапии. В настоящее время общепринятого алгоритма лечения диффузных форм ДЗМЖ не существует. Каждый случай требует индивидуального подхода врача. Выбор препаратов определяется необходимостью коррекции основного



нейроэндокринного и гинекологического заболевания. При гиперпролактинемии применяют бромокриптин, каберголин (достинекс); при гипотиреозе – тироксин (эутирокс, L-тироксин); при СПКЯ, ожирении, сахарном диабете, метаболическом синдроме назначают патогенетическое лечение. Также используют витаминно- и ферментотерапию, иммуномодулирующие средства, нейролептики, фитопрепараты.

Основой консервативной терапии ДЗМЖ являются гормональные препараты. В качестве средств гормональной терапии применяют гестагены, оральные контрацептивы, ингибиторы секреции пролактина, антиэстрогены, агонисты гонадотропин-рилизинг гормона (ГнРГ).

Наиболее патогенетически обоснованным является применение препаратов гестагенового ряда. Наименьшими побочными эффектами обладают препараты натурального прогестерона – утрожестан, прожестожель; синтетический гестаген дидрогестерон, а также синтезированные гестагены нового поколения – дезогестрел, гестоден, дроспиренон, входящие в состав комбинированных оральных контрацептивов (КОК).

Стоит отметить, что показаниями для назначения прожестожеля, кроме диффузной ФКМ, является и мастодиния, связанная с предменструальным синдромом, приемом оральных контрацептивов, применением заместительной гормональной терапии (ЗГТ), пубертатным периодом, пременопаузой. Высокая эффективность прожестожеля при лечении мастодинии доказана клинически и составляет 82–97% после 3-месячного курса лечения. Благодаря трансдермальному пути введения лечебный эффект достигается непосредственно в органе-мишени (концентрация прогестерона в тканях МЖ при этом в 10 раз выше, чем в системном кровотоке). Эффективность прожестожеля и Мастодиона при лечении мастопатии сопоставима, но при этом следует учитывать, что прожестожель имеет преимущество при дефиците прогестерона, а Мастодинон – при латентной гиперпролактинемии. Имеется опыт успешного совместного применения двух препаратов, особенно учитывая то, что в генезе мастопатии, как правило, присутствуют несколько патогенетических факторов.

Механизм возможного влияния КОК на состояние МЖ заключается в блокаде выработки гонадотропинов и, как следствие, развитии децидуального некроза гиперплазированного эпителия долек и протоков МЖ и регресса пролиферативных процессов.

Препаратами выбора для гормональной контрацепции у пациенток с доброкачественными ДЗМЖ являются низкодозированные монофазные контрацептивы либо КОК, содержащий натуральный эстроген – эстрадиол валерат + диеногест (клайра). Предпочтение следует отдавать КОК, имеющим в своем составе гестагены со следующими свойствами:

- слабая антиминералокортикоидная активность (гестоден, дроспиренон). Данные гестагены уменьшают задержку жидкости в тканях организма, что снижает частоту возникновения симптомов мастодинии;
- натрийуретический эффект (дезогестрел), который приводит к устранению отека, нагрубания, болезненности МЖ.

При сочетании ФКМ с тяжелыми гиперпластическими процессами гениталий, такими как внутренний эндометриоз, железисто-кистозная гиперплазия эндометрия, требующими длительного выключения менструальной функции, и при отсутствии эффекта гестагенотерапии у больных с эндокринной патологией целесообразно назначение более мощных препаратов: диеногеста (визанна), антигонадотропинов (даназол) или антагонистов люлиберина (диферелин, золадекс и др.).

Препаратами выбора для лечения мастопатии у женщин в пери- и постменопаузе являются:

- эстрожель/дивигель/климара + утрожестан/дидрогестерон/мирена;
- фемостон (высоко- и низкодозированный в пери- и постменопаузе соответственно);
- любой другой таблетированный препарат ЗГТ + прожестожель; Мастодион (при мастодинии);
- анжелик, ливиал (в постменопаузе).

При тотальной гистерэктомии применяют только эстрогены (согласно рекомендациям International Menopause Society, 2011).

Применение КОК и риск развития РМЖ

Существует три основных исследования, посвященных вопросу применения КОК и риску возникновения РМЖ: The Oxford Study (1996), The woman's contraceptive and reproductive experiences (The Woman's CARE) (2002), The Pennsylvania Study (2006). На основании анализа результатов этих исследований выявлено, что:

- риск развития РМЖ не повышается при использовании КОК в течение 10 и более лет;
- применение КОК дополнительно не повышает риск развития РМЖ в перименопаузе, если он и так достаточно высок;
- семейный анамнез РМЖ не является противопоказанием к приему КОК;
- у пациенток, получавших в анамнезе КОК, РМЖ протекает легче, чем у женщин, не использующих данные препараты;
- применение КОК в анамнезе не повышает уровень смертности от РМЖ.

Заместительная гормональная терапия и РМЖ

Вопрос о влиянии ЗГТ на повышение частоты РМЖ остается дискуссионным до настоящего времени. Существует множество факторов риска возникновения РМЖ, а именно:

- отягощенный семейный анамнез по РМЖ, раку яичников, кишечника;
- наличие РМЖ у членов семьи первой степени родства, а также у матери;



- кистозная и атипическая мастопатия;
- раннее менархе и поздняя менопауза;
- ановуляторные циклы на протяжении длительного времени;
- СПКЯ;
- бесплодие;
- первая беременность в возрасте ≥ 25 лет;
- ожирение;
- метаболический синдром;
- прием эстрогенов в течение более 5 лет и др.

Существует ряд исследований, в которых изучали влияние ЗГТ на риск развития РМЖ. Целью исследования «Инициатива во имя здоровья женщин» (Women's Health Initiative, WHI), в котором приняли участие 27 500 здоровых женщин, являлось изучение влияния гормональной терапии на риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. Кроме того, определяли зависимость частоты возникновения онкозаболеваний от применения ЗГТ. Однако использование комбинированных препаратов для ЗГТ в ходе исследования было досрочно прекращено в 2002 г. из-за очевидного повышения риска РМЖ, сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоза. Последующий анализ результатов WHI в 2003 г. показал, что статистически значимого возрастания заболеваемости РМЖ и сердечно-сосудистого риска не было, а наблюдаемое повышение показателей, в результате которого было остановлено исследование, произошло вследствие временного случайного снижения уровня заболеваемости в группе плацебо. Кроме того, в 2011 г. появилась информация, что у женщин, применяющих в ходе исследования WHI монотерапию эстрогенами, отмечалось некоторое снижение уровня заболеваемости РМЖ в сравнении с пациентками, получавшими плацебо.

В исследовании Million women's study (MWS) изучали состояние МЖ у женщин в постменопаузе, принимающих ЗГТ. Существенное повышение риска РМЖ уже в первый год исследования указывает на то, что возрастание уровня заболеваемости раком стало результатом так называемого «наблюдательного уклона» и не было вызвано собственно приемом гормональных препаратов.

Следующее исследование — French cohort study on cancer risk factors (French E3N) — показывает взаимосвязь между риском развития РМЖ и формой введения эстрогенов (пероральная или трансдермальная). Риск развития заболевания зависит от типа гестагена в препарате и является наименьшим при использовании натурального прогестерона или дидрогестерона и трансдермальном пути введения.

Анализ данных 52 крупных эпидемиологических исследований, проведенных за последние несколько десятилетий в 21 стране мира, показал, что применение ЗГТ не повышало дополнительно риск заболеваемости раком у женщин с семейным анамнезом РМЖ. Через 5 лет после прекращения гормональной терапии риск РМЖ также не возрастал.

Следует отметить, что прогноз РМЖ, возникшего на фоне использования ЗГТ, является более благоприятным, поскольку при этом преобладают неинвазивные формы рака (*cancer in situ*), а инвазивные — протекают менее агрессивно. Также ЗГТ снижает смертность от РМЖ.

Назначение ЗГТ женщинам, имеющим в анамнезе РМЖ, должно быть четко дифференцированным в зависимости от стадии заболевания, безрецидивного промежутка, эстрогенрецепторного статуса. Согласно результатам крупного ретроспективного исследования, проведенного с участием 1122 женщин с РМЖ в анамнезе, использование комбинированной ЗГТ у данной группы пациенток не повышает риск рецидива заболевания и не уменьшает продолжительность жизни.

Согласно обновленным практическим рекомендациям по применению ЗГТ в пери- и постменопаузе (2011), можно сделать следующие ключевые выводы:

- женщины в постменопаузе, впервые начинающие прием комбинированных препаратов для ЗГТ, должны быть информированы о том, что риск РМЖ не повышается в первые 7 лет терапии;
- у пациенток после гистерэктомии, принимающих монотерапию эстрогенами, не повышается риск развития РМЖ, а у некоторых из них отмечается даже снижение этого показателя.

Полученные данные дают возможность заверить женщин в безопасности применения ЗГТ, а задача медицинских работников — донести эту информацию до своих пациенток.

С.А. Ласачко, к.мед.н., доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета им. Максима Горького (ДНМУ), заведующая отделением маммологии Донецкого регионального центра охраны материнства и детства (ДРЦОМД) выступила с докладом «Диагностика и лечение заболеваний молочных желез. Опыт Донецкого регионального центра охраны материнства и детства».

В 1994 г. в ДРЦОМД был создан маммологический кабинет, который в дальнейшем был реформирован в маммологический центр. Задачи маммологической службы в акушерско-гинекологической клинике заключаются в следующем:

- улучшение показателей ранней диагностики РМЖ путем проведения и популяризации скрининга, внедрения современных методов диагностики;
- диагностика доброкачественных опухолевых заболеваний МЖ;
- диагностика дисгормональных заболеваний МЖ (ДЗМЖ), обследование пациенток, диспансерное наблюдение, лечение и реабилитация, в т.ч. после оперативного лечения по поводу узловых доброкачественных поражений МЖ;



- профилактика заболеваний МЖ, в т.ч. профилактика непланируемой беременности и гинекологических заболеваний у больных и женщин группы риска, поддержка грудного вскармливания;
- повышение информированности и онкологической настороженности среди медицинских работников и населения, привлечение общественных организаций, средств массовой информации.

В структуре патологии МЖ рак составляет всего 2%, остальные 98% — это доброкачественные формы патологии (диффузная ФКМ — 50%, узловые формы мастопатии — 20%, фиброаденомы — 18% и др.).

В пределах Украины заболеваемость РМЖ чрезвычайно неоднородна. Наиболее высокие показатели наблюдаются в Киевской, Днепропетровской, Донецкой областях и в АР Крым, в частности в г. Севастополе на протяжении уже 10 лет фиксируется самый высокий уровень заболеваемости РМЖ по Украине. В структуре онкопатологии органов репродуктивной системы РМЖ составляет 48,7%. Выявляемость РМЖ на поздних (III-IV) стадиях заболевания в нашей стране остается достаточно высокой и, по данным за 2010 г., составляет 23,4%.

Значимым показателем эффективности работы первичного звена медицинской помощи, отображающим качество проведения профосмотров, является уровень летальности до 1 года при РМЖ, который за 2010 г. в среднем по Украине составил 11,2%.

Для РМЖ крайне важна своевременная диагностика. Это отображают показатели пятилетней выживаемости больных в зависимости от стадии заболевания в момент диагностики. Так, пятилетняя выживаемость при I-II стадиях в случае проведенного специализированного лечения составляет 80%, без лечения — 43%, при III — 40 и 15%, при IV стадии — 10 и 3% соответственно; в целом по Украине (все стадии) — 42%.

Для успешного лечения РМЖ, увеличения продолжительности жизни больных имеют значение два основных фактора: ранняя диагностика (проведение профилактических осмотров и маммографического скрининга после 40 лет), а также высокий уровень оказания специализированной онкологической помощи.

В ходе анализа причин запущенности РМЖ выявлено, что при наличии пальпируемого женщиной уплотнения длительная (в течение нескольких лет) необращаемость (70% случаев) была связана с чувством страха перед возможным диагнозом и методами лечения (для этих пациенток характерна психологическая реакция «отрицания проблемы»), а также с низким уровнем информированности. Понимание того, что при своевременном обращении за медицинской помощью возможно проведение органосохраняющей операции с хорошим эстетическим результатом, для таких пациенток очень важно.



Bionorica®

Біль у грудях?

Мастодинон®



- знімає біль у молочній залозі¹
- усуває напругу і набряк молочної залози²
- зменшує скарги, пов'язані з ПМС³

Розкриваючи силу рослин

Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: психічна лабільність, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодінія (нагрудання і болісність молочних залоз) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (вранці і ввечері). **Протипоказання.** Індивідуальна підвищена чутливість до компонентів препарату. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Препарат не слід застосовувати у період вагітності або годування груддю. Екстракт плодів прутняка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препаратів, що містять плоди прутняка звичайного у поодиноких випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції, включаючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задишку та утруднене ковтання, головний біль, акне, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wuttke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 569–574; Halaska et al., Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing a Vitex agnus-castus extract: results of a placebo controlled double blind study, The breast 1999, 8, 175–181.

2. Halaska M., Beles P., Gorkow C., Sieder C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175–181.

3. Т.Ф. Татарчук, И.Б. Венцовская, Т.В. Шевчук, И.С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

Мастодинон®, Краплі оральні. Р.с. № UA/6239/01/01 від 28.04.12. Мастодинон®, Таблетки, вкриті облонкою. Р.с. № UA/6239/02/01 від 15.08.08.

Виробник: Біонорика (Німеччина).

ТОВ "Біонорика", Україна, вул. Княжий Затон, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.





В то же время в 30% случаев при обращении за медицинской помощью диагноз РМЖ не был установлен по причине:

- некачественного выполнения осмотра или проведения профосмотра без обследования МЖ (20%);
- диагностических ошибок (9%);
- сложных для диагностики случаев: сочетание с воспалительными процессами, диффузные формы рака (1%).

Таким образом, ранней диагностике и своевременному обращению за медицинской помощью мешают страх и низкая информированность женского населения, отсутствие широкомасштабных государственных программ по повышению информированности, а также недостаточный уровень онконастороженности и навыков диагностики среди медицинских работников.

В нашей стране существует Национальная программа скрининга заболеваний МЖ. Она регламентируется приказами МЗ Украины № 676 (от 31.12.2004 г.) и № 728 (от 27.08.2010 г.), а также № 417 (от 15.07.2011 г.). В соответствии с этими нормативными документами, в Украине женщинам в возрасте до 40 лет рекомендовано ежемесячное самообследование МЖ, клинический осмотр врачом 1 раз в год; для лиц старше 40 лет — ежемесячное самообследование, клинический осмотр врачом 1 раз в год и маммография 1 раз в 2 года. Как дополнительный метод обследования используется ультразвуковое исследование МЖ (в любом возрасте).

Сотрудниками ДНМУ было проведено исследование в период с марта по сентябрь 2010 г., которое включало анкетирование 654 женщин, в т.ч. медработников, а также 30 мужчин-врачей с целью изучения уровня осведомленности о заболеваниях МЖ, мерах профилактики и их выполнении. Опрос проводился на врачебных конференциях, консультативном, гинекологическом и маммологическом приеме в Донецкой, Запорожской, Хмельницкой и Киевской областях, АР Крым. В результате анкетирования выяснилось, что 67% женщин информацию о правилах самообследования МЖ получают от врача. Не существует образовательных государственных программ, отсутствуют общественные организации, которые могут помочь в проведении образовательных мероприятий.

Согласно результатам анкетирования, в случае наличия жалоб со стороны МЖ большинство женщин будут откладывать посещение врача. Как выяснилось, среди опрошенных женщин-врачей 40% не пойдут на обследование, а 70% женщин-медсестер обратятся к врачу. Сложившаяся ситуация отчасти объясняется наличием ранее существовавшей схемы междисциплинарного взаимодействия при заболеваниях МЖ: после первичного звена медицинской помощи (женская консультация, поликлиника, смотровой кабинет) пациентку направляли в онкодиспансер, куда женщины для обследования идут неохотно. Поэтому возникла необходимость

создания «фильтра дифференциальной диагностики» в виде оборудованного маммологического кабинета, который мог бы выявить 98% пациенток, не нуждающихся в онкологической помощи.

По результатам анкетирования наибольшую степень доверия у пациенток в вопросе диагностики заболеваний МЖ вызывают маммологи (60%), гинекологи (40%), затем онкологи, на четвертом месте хирурги, на пятом — терапевты. Перед посещением врача для обследования МЖ 65% женщин испытывают чувство страха.

Поскольку патология МЖ — это междисциплинарная проблема, необходимым является взаимодействие и взаимопонимание врачей разных специальностей (акушеров-гинекологов, онкологов, хирургов, семейных врачей).

На сегодня уже существует целый ряд нормативных документов, которые помогают в решении данного вопроса. Так, согласно Приказу МЗ Украины от 15.07.2011 г. № 417 «Об организации амбулаторной акушерско-гинекологической помощи», профилактические осмотры проводят акушерки, врачи общей практики семейной медицины (в условиях реформирования) и акушеры-гинекологи. Однако при ответе на вопрос «Кто из врачей, к которым вы обращались в течение текущего года, осматривал МЖ?», — 80% женщин указали гинеколога, 14% — отметили других специалистов (терапевт, врач УЗИ, хирург), а 6% — ответили: «Никто».

В том же приказе существует положение о маммологическом кабинете, отражающее возможности взаимодействия врачей разных специальностей в маммологии, согласно которому на должность врача маммологического кабинета назначается лицо, имеющее высшее медицинское образование по специальности «Акушер-гинеколог» или «Хирург», после прохождения курсов тематического усовершенствования по маммологии и гинекологической эндокринологии. Диспансерное наблюдение за пациентками с доброкачественными узловыми новообразованиями МЖ осуществляют акушер-гинеколог, хирург; со злокачественными опухолями — врач-онколог.

Диагностика РМЖ в ДРЦОМД соответствует европейским показателям, ее эффективность составляет 90-94% на ранних стадиях заболевания. Количество посещений маммолога-гинеколога в ДРЦОМД увеличивается с каждым годом (с 2032 визитов в 1994 г. до 20 835 — в 2010 г.), что отражает востребованность подобных центров, так как женщины более охотно проходят профилактическое обследование у гинеколога, и уже при необходимости гинеколог направляет пациентку к онкологу.

Общими усилиями акушеров-гинекологов и онкологов ДРЦОМД удалось снизить долю запущенного РМЖ среди впервые выявленных случаев как в Донецкой области (в 2003 г. — 36,4%, в 2010 г. — 27,5%), так и в целом по Украине (27 и 21,6% соответственно). При этом следует помнить, что



повышение своевременной диагностики запущенных форм РМЖ на 5-7% способствует снижению смертности до 1 года только на 1%.

С 2010 г. в ДРЦОМД внедрена скрининговая маммография – метод диагностики непальпируемой доклинической формы рака размером менее 1 см, при применении которого выявляемость достигает 98%. Со времени появления маммографического аппарата выявлено 8 случаев РМЖ на доклинической стадии (T1N0M0) у молодых женщин в возрасте от 40 до 55 лет.

Однако, по словам С.А. Ласачко, даже при наличии самой лучшей аппаратуры нельзя полагаться только на проведение маммографии, поскольку у пациенток до 40 лет данный метод профилактического обследования не применяется, при этом отмечается тенденция к «омоложению» РМЖ. Необходимо также соблюдать онконастороженность при наблюдении беременных и женщин, кормящих грудью. В 2010 г. в Украине РМЖ установлен у 5% пациенток в возрасте до 40 лет, у 1,8% – до 35 лет. В 2-4% всех случаев РМЖ отмечено сочетание заболевания с беременностью или лактацией.

Указанные в приказе МЗ Украины № 417 индикаторы качества работы акушера-гинеколога женской консультации являются достаточно строгими: уровень выявления РМЖ в I-II стадии – 80% и более, летальность до 1 года при РМЖ – не более 8%.

Риск РМЖ повышается с возрастом женщины, а пик ДЗМЖ приходится на репродуктивный период жизни, что косвенным образом подтверждает их взаимосвязь с циклической стероидной деятельностью яичников. С наступлением менопаузы частота ДЗМЖ значительно снижается.

МЖ – это орган-мишень для многих гормонов, однако следует подчеркнуть, что у подавляющего числа больных с патологией МЖ при тщательном обследовании выявляются те или иные гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, патология шейки матки, гиперплазия эндометрия, кисты яичников, нарушения МЦ, воспалительные процессы). Только у небольшой части пациенток отсутствует какая-либо сопутствующая патология. Безусловно, начинать лечение в таком случае стоит с коррекции основной причины гормонального дисбаланса. При этом часто возникает вопрос о назначении гормональной терапии. В таких случаях необходимо помнить о том, что гормональная терапия или применение гормональных контрацептивов противопоказано при узловом процессе в МЖ или при подозрении на его наличие, а также пациенткам, лечившимся по поводу РМЖ. При диффузных ДЗМЖ гормональная терапия или использование гормональных контрацептивов не только не противопоказано, но является патогенетически обоснованным и необходимым (исключение составляет применение эстрогенсодержащих препаратов при гиперпролактинемии).

Очень важный аспект данной проблемы – это боль в МЖ – мастодиния, которая может быть

как симптомом проявления мастопатии, так и самостоятельным заболеванием, если в МЖ отсутствуют объективные изменения. Наиболее частыми причинами циклический мастодинии являются предменструальный синдром, гиперэстрогения (абсолютная и относительная), гиперпролактинемия (в т.ч. скрытая), нарушение функции щитовидной железы. Этиологическими факторами также могут быть нарушения функции печени (метаболизма стероидных гормонов), гиперандрогения, нарушение овуляции, вторичная прогестероновая недостаточность, нарушения функции надпочечников, а также при применении эстрогенов, прогестиннов и комбинированных гормональных препаратов.

Все дисгормональные состояния в организме женщины, приводящие к развитию пролиферативных процессов в МЖ, необходимо по возможности диагностировать и классифицировать. Чаще всего к ним относятся:

- абсолютная/относительная гиперэстрогения/НЛФ;
- гиперандрогения (СПКЯ), сопровождающаяся ФКМ в 32-85% случаев в связи с ановуляцией и недостаточностью второй фазы МЦ;
- гиперпролактинемия, которая способствует активному росту эпителиальных клеток МЖ, повышению чувствительности и увеличению количества рецепторов к эстрогенам;
- гиперпродукция гормонов надпочечников (кортизол, дезоксикортикостерон, альдостерон), индуцирующая рост эпителиальных клеток и протоков МЖ, увеличение количества рецепторов к пролактину;
- дисфункция щитовидной железы (при проведении скрининга на маммологическом приеме ДРЦОМД выявлена у 56% пациенток);
- ожирение;
- сахарный диабет.

В репродуктивном возрасте у женщин эпителий МЖ подвергается циклической клеточной пролиферации и апоптозу, которые являются вторичными по отношению к циклической функции яичников (Сметник В.П., 2001).

При нарушении нормального соотношения эстрогенов и прогестерона, циклические изменения в МЖ смещаются в сторону пролиферации, поскольку эстрогены стимулируют данный процесс и при недостаточном сдерживающем действии прогестерона пролиферация становится чрезмерной.

Механизм защитного действия прогестерона, оказываемого на клетки МЖ, заключается в следующем:

- стимуляция продукции ферментов, которые быстро окисляют эстрадиол, превращая его в эстрон, и затем, связывая его, – в неактивный эстрон-сульфат;
- созревание и дифференцировка эпителия альвеол;
- модуляция апоптоза клеток МЖ;



- даун-регуляция — уменьшение числа и снижение активности — эстрогеновых рецепторов в лютеиновой фазе цикла.

Применение прогестерона как системно, так и трансдермально является патогенетически обоснованным, и клиническая практика это доказывает, поскольку достигается хороший клинический эффект (уменьшение боли и нагрубания МЖ, улучшение эхогенности ткани при УЗИ и визуализации маммографических снимков). Если дефицит прогестерона носит вторичный характер, то при устранении симптомов, а не причины заболевания, можно достичь временного эффекта, в связи с чем необходимо проводить широкомасштабное детальное обследование.

Согласно приказу МЗ Украины от 31.12.2004 г. № 676 выделяют следующие группы препаратов, применяемых для лечения доброкачественной дисплазии МЖ:

- прогестерон (системно утрожестан, 1% трансдермальный гель прожестожель);
- дофаминергические средства — бромокриптин, каберголин, фитопрепараты (Мастодион, Циклодинон);
- комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы (лечение нарушений МЦ и других сопутствующих гинекологических заболеваний в соответствии с протоколами оказания медицинской помощи; при этом следует исключить гиперпролактинемию);
- антиэстрогены (необходим контроль состояния эндометрия);
- агонисты и антагонисты ГнРГ (применение при сочетанной гиперпролиферативной патологии МЖ и органов малого таза в течение не более 6 мес);
- седативные препараты;
- фитотерапия (патогенетически обоснованная);
- витамины (группы А, В, Е).

Лечение должно быть многокомпонентным, этапным, с учетом возраста, степени выраженности и клинической симптоматики заболевания, формы ДЗМЖ, гормонального гомеостаза пациентки, репродуктивных планов, имеющих факторов риска, наличия сопутствующих заболеваний.

При гиперпролактинемии следует применять дофаминергические средства. Синтетические агонисты дофаминовых рецепторов (бромокриптин, каберголин) используются при высоких уровнях пролактина и при гиперпролактинемии опухолевого генеза. Стресс-индуцированное и функциональное повышение уровня пролактина (ближе к верхней границе нормы) предполагает в большинстве случаев применение фитопрепаратов, обладающих мягким дофаминергическим действием.

С.А. Ласачко отметила эффективность применения фитопрепаратов с экстрактом прутняка обыкновенного (Мастодион, Циклодинон), которые нормализуют стероидную функцию яичников и устраняют гиперпролиферативные процессы в МЖ. Они также оказывают комплексное воз-

действие, поскольку содержат не только экстракт *Agnus castus*, но и целый ряд других веществ, обладающих спазмолитическим, обезболивающим, седативным эффектом, что чрезвычайно полезно для пациенток с мастопатией и мастодинией. Данные препараты отличаются наличием хорошей доказательной базы (проведение слепых плацебо-контролируемых исследований, характеризующихся наивысшим уровнем доказательности).

В одном из таких исследований изучали эффективность препарата Мастодион при явлениях циклической мастодинии. Применение данного фитопрепарата в течение 12 нед привело к существенному регрессу масталгии по сравнению с приемом плацебо.

В следующем исследовании было продемонстрировано, что назначение Мастодиона в качестве терапии сопровождения в сочетании с КОК и препаратами ЗГТ способствовало устранению нагрубания и боли в МЖ в период адаптации.

Рассматривая возможности профилактики заболеваний МЖ, стоит отметить, что к факторам, оказывающим защитный эффект, относятся роды в возрасте 20–25 лет, кормление грудью, количество родов (более двух) с полноценной лактацией (Lord et al., 2008). При этом снижение риска РМЖ составляет 7% на каждые роды без учета эффекта лактации (McPherson K., Steel C.M., Dixon J.M., 2000). Риск РМЖ снижается на 5% с каждым дополнительным месяцем лактации (Tryggvadottir et al., 2001). При суммарной длительности грудного вскармливания 24 мес и больше защитный эффект наблюдался даже через 50 лет после последней лактации (Newcomb et al., 1999).

По данным В.А. Заболотнова, А.Н. Рыбалки, в одном из проведенных исследований при применении препарата Мастодион в качестве негормональной реабилитации после медикаментозного прерывания беременности в течение 6 мес наблюдалось существенное снижение частоты возникновения нарушений МЦ и благоприятное влияние на состояние МЖ.

Полученные на практике данные послужили толчком для проведения исследования по профилактике ДЗМЖ после самопроизвольного аборта в I триместре беременности (Чайка В.К., Ласачко С.А., Квашенко В.П.). Как аборт, так и выкидыш являются одними из факторов риска развития ДЗМЖ. Было выявлено, что у многих пациенток, у которых в анамнезе за последние 2 года был самопроизвольный выкидыш, имелись жалобы на боль в МЖ. Как выяснилось, в течение 2 лет после самопроизвольного аборта в I триместре беременности и у рожавших, и у нерожавших пациенток вероятность наличия ДЗМЖ составляет 50%, что значительно выше, чем после искусственного прерывания беременности. Патогенетические факторы, которые могут привести к развитию ДЗМЖ после самопроизвольного аборта, включают активную пролиферацию эпителия МЖ, усиление



микроциркуляции во время гестации (Russo J., Russo I., 1996; Naccarato A.G., 2007), стресс и депрессивное состояние, связанные с потерей желанной беременности. Это так называемая биохимическая реализация, проявляющаяся повышением уровней пролактина и кортизола (Татарчук Т.Ф.; Kubista E., 2007). При этом сохраняется влияние факторов невынашивания беременности (инфекционно-воспалительные, аутоиммунные, наличие тиреоидного гомеостаза и других эндокринных нарушений) (Чайка В.К., Демина Т.Н., 2006; Жук С.И., Татарчук Т.Ф., 2007) и возникает дисбаланс в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе после выкидыша (нарушение стероидогенеза, овуляции, наличие НЛФ, гиперпролактинемии) (Сидельникова Н.М., 2002; Квашенко В.П., Шаталова М.В., 2004). При комплексной профилактике после самопроизвольного аборта в I триместре беременности в течение следующих 2 лет наблюдается более низкий уровень пролактина в сыворотке крови в динамике. Поэтому профилактику ДЗМЖ необходимо проводить сразу после самопроизвольного аборта в любом случае, независимо от дальнейших репродуктивных планов женщины.

Медикаментозную профилактику ДЗМЖ после самопроизвольного прерывания беременности в I триместре проводили путем назначения пациенткам основной группы препарата Мастодинон по 30 капель или по 1 таблетке 2 раза в день. Длительность лечения составила 3 мес, а период наблюдения – 2 года. Таким образом было определено, что данная профилактическая схема снижает риск развития ДЗМЖ после самопроизвольного аборта в I триместре беременности на 86,7%. (Чайка В.К., Ласачко С.А., Квашенко В.П., 2008).

Подводя итоги, С.А. Ласачко подчеркнула, что маммология находится на стыке специальностей и требует четкой организации взаимодействия врачей-онкологов, гинекологов и хирургов (в вопросах диагностики), а также эндокринологов (в вопросах лечения) для осуществления трехэтапной программы скрининга и диагностики.

Роль акушера-гинеколога заключается в первичном скрининге, диагностике, лечении дисгормональных заболеваний женской репродуктивной системы; в повышении информированности населения и медицинских работников; в осуществлении профилактических мер по предупреждению непланируемой беременности и нарушений лактации; в своевременном выявлении и лечении гинекологических заболеваний с целью профилактики развития заболеваний МЖ.

Профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, д.мед.н. С.Р. Галич выступила с докладом «Недостаточность лютеиновой фазы как проблема женского здоровья».

Условия жизни современной женщины характеризуются повышением ее социальной роли,

усилением эмоционально-психических нагрузок, обилием психосоциальных меж- и внутриличностных конфликтов. Неполноценное питание и нерациональные диеты, гиподинамия, недостаток сна, прием медикаментов, используемых с целью самолечения, отрицательно влияют на здоровье женщины. Загрязненность окружающей среды, процессы урбанизации также играют немаловажную роль.

Современное общество находится в условиях стресса. В то же время человек как биологический вид эволюционирует намного медленнее, чем меняются создаваемые им внешние условия. Существует около 1 тыс. стресс-индуцированных заболеваний.

Стресс – это неспецифическая (общая) реакция организма на физическое или психологическое воздействие, нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы (или организма в целом). В одних случаях он оказывает положительное влияние, повышая тонус организма и позволяя находить выход из сложившейся ситуации, в других – стресс является причиной дезадаптации. Таким образом, он имеет либо укрепляющую, либо разрушающую функцию. С целью сохранения гомеостаза в организме женщины существует неспецифическая стресс-реализующая система, состоящая из центрального (в гипоталамусе и ядрах ствола головного мозга) и периферического звена (вегетативная нервная система, симпатико-адреналовая система). Стрессовая реакция у женщин реализуется через гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, она более реактивная и «хрупкая», чем у мужчин. Стресс активирует функцию гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, вследствие чего происходит угнетение женской репродуктивной системы на различных уровнях.

Стресс-индуцированные реакции женского организма часто способствуют развитию нарушений овариально-менструального цикла, приводят к бесплодию, невынашиванию беременности, тяжелому течению предменструального синдрома, раннему климаксу и тяжелому течению климактерического периода, могут быть факторами возникновения гиперпролиферативной патологии эндометрия, эндометриоза, миомы матки, доброкачественных заболеваний МЖ, а также гиперпролактинемии и НЛФ МЦ.

В гипоталамусе под влиянием гиперпролактинемии уменьшается высвобождение ГнРГ и снижается чувствительность к эстрогенам. В гипофизе снижается чувствительность к ГнРГ, в яичниках отмечается торможение синтеза стероидов вследствие снижения их чувствительности к фолликулостимулирующему (ФСГ) и лютеинизирующему (ЛГ) гормонам, поэтому снижается уровень прогестерона и происходит индукция раннего лютеолиза.

Дисфункция нейроэндокринной системы – это стресс-индуцированная реакция женского



организма. При этом следует помнить, что НЛФ — не заболевание, а синдром, который возможно диагностировать. Что касается регуляции МЦ, то в лютеиновую фазу происходит формирование желтого тела, выработка им прогестерона и секреторная трансформация эндометрия под его влиянием. Следовательно, гормон прогестерон принимает активное участие в данных процессах.

Главный механизм развития НЛФ заключается в отсутствии выработки прогестерона (отсутствие желтого тела), низкой концентрации прогестерона (гипофункция желтого тела) или укорочении периода выработки прогестерона (короткий период жизни желтого тела — лютеиновая фаза меньше 11 дней), в результате чего развивается недостаточная секреторная трансформация эндометрия или наблюдается ее отсутствие.

НЛФ ассоциировано с возникновением целого ряда нозологических форм гинекологических заболеваний: бесплодия, дисфункциональных маточных кровотечений, предменструального синдрома, гиперплазии эндометрия, невынашивания беременности.

В механизме развития НЛФ большую роль играют стресс, травма, инфекция, ятрогения. Среди причин, на фоне которых развивается НЛФ, выделяют следующие: гиперпролактинемия, гипотиреоз, периоофорит, синдром оперированного яичника, спаечный процесс органов малого таза, эндометриоз, хронический эндометрит, контролируемая гиперстимуляция яичника, чрезмерные физические или эмоциональные нагрузки.

Классическим тестом функциональной диагностики при НЛФ является определение базальной температуры (Van de Velde, 1904), причем разница между самым низким значением базальной температуры в первую фазу и самым высоким во вторую должна составлять более 0,4 градуса. Данный метод используют на первом этапе оказания медицинской помощи, и он может быть информативным при выявлении короткой лютеиновой фазы или ановуляторного МЦ. Важным методом диагностики НЛФ является определение соотношения ФСГ/ЛГ. Так, при явлениях НЛФ соотношение ФСГ/ЛГ в фолликулярной фазе (6-7-й день МЦ) составляет 1 : 2 (при норме 1,5 : 1; 2 : 1). В перiovуляторный период (12-14-й день МЦ) происходит снижение уровня эстрогенов (норма 400 нг/мл) и ЛГ (в норме ЛГ повышается), а в лютеиновую фазу (21-22-й день МЦ) максимальный уровень прогестерона начинает снижаться. Уровень прогестерона в первую фазу МЦ должен в 10 раз превышать его значение во второй фазе.

УЗИ также является важным методом диагностики НЛФ, с помощью которого помимо оценки структуры можно получить информацию о состоянии фолликула (фолликулометрия) на 7-8-й, 9-10-й, 11-12-й, 13-14-й, 15-17-й дни МЦ (в норме диаметр доминантного фолликула составляет 18-21 мм перед овуляцией). К ультразвуковым признакам НЛФ

относятся: отсутствие доминантного фолликула диаметром 18-21 мм, овуляции; уменьшение отношения объема желтого тела к объему яичника (при норме 0,3 и больше); наличие кистозной полости в проекции желтого тела, составляющей 1/4-1/2 его объема (в норме желтое тело имеет звездчатую форму, а кистозная полость отсутствует); уменьшение толщины стенки желтого тела (в норме 0,5-2,5 мм); лютеинизация без овуляции.

Прогестерон подготавливает слизистую оболочку матки к имплантации оплодотворенной яйцеклетки путем децидуальной трансформации, поэтому еще одним важным диагностическим критерием НЛФ и показателем функционального состояния гормональной системы является толщина эндометрия, которая также оценивается при проведении УЗИ во вторую фазу МЦ. Вероятность наступления беременности зависит от состояния эндометрия, при этом данный показатель достоверно выше при толщине эндометрия ≥ 11 мм ($p < 0,01$). При оценке структуры эндометрия по результатам УЗИ в норме наблюдается повышение эхогенности всего эндометрия, а о НЛФ свидетельствует наличие следующих критериев: толщина эндометрия < 9 мм, повышение эхогенности только в периферических отделах или трехслойное строение эндометрия.

Для диагностики НЛФ также проводят гистологическое исследование эндометрия, при этом определяется отсутствие секреторной трансформации (эндометрий соответствует пролиферативной фазе), отставание перестройки эндометрия во второй фазе приблизительно на 5-6-й дней по отношению к изменениям уровня гормонов.

Далее С.Р. Галич более подробно остановилась на причинах нарушения МЦ, связанных с секрецией гормонов прогестерона и пролактина.

Наличие в организме человека гормона пролактина выявлено относительно недавно. На сегодняшний день известно, что это полипептидный гормон, состоящий из 199 аминокислот с молекулярной массой 23,5 кДа. Пролактин выполняет более 300 функций: стимулирует рост МЖ, лактогенез, лактацию, ингибирует секрецию ФСГ и ГнРГ (торможение овуляции), поддерживает функцию желтого тела, снижает секрецию эстрогенов и прогестерона, принимает участие в анальгезии и ангиогенезе. Также известно, что пролактин участвует в процессах созревания сурфактанта легких во внутриутробном периоде, в обеспечении иммунологической толерантности при беременности и активации иммуносупрессии. Имеются сведения об участии пролактина в стимуляции первичных олигодендроцитов, т.е. в процессе миелинизации.

Еще одним гормоном, определяющим многие психоземotionalные характеристики, является прогестерон, играющий чрезвычайно важную роль на всех этапах жизни женщины. Недостаток прогестерона, стрессовые условия, гиперпролактинемия как возможные причины развития НЛФ не всегда



требуют назначения препаратов прогестерона, антистрессорных средств или ингибиторов дофамина. Патогенетическая терапия НЛФ достаточно простая при условии понимания факторов, принимающих участие в данном патологическом процессе. Принимая во внимание разнообразие причин, приводящих к развитию НЛФ, алгоритм диагностики предполагает прежде всего определение этиологического фактора, его устранение с последующим восстановлением собственно лютеиновой фазы путем коррекции гормональных нарушений. При этом в каждом конкретном случае терапию следует проводить индивидуально и дифференцированно, необходимо лечить пациентку, а не ее анализы, даже если они указывают на наличие признаков НЛФ.

Вопрос о целесообразности использования гормональных препаратов при НЛФ остается открытым. Безусловно, проблемы гормонотерапии существуют. Общая частота осложнений, вызванных применением лекарственных средств, составляет 18-39%, при этом удельный вес осложнений при гормонотерапии достигает 5%, к тому же гормонотерапия имеет ряд противопоказаний. В этом случае врач попадает в «лабиринт сомнений»: назначать гормональные препараты или не назначать? При дисгормональных нарушениях, в частности при НЛФ, особенно если речь идет о стресс-индуцированных состояниях, начинать лечение с гормонотерапии не стоит. В таких ситуациях лучше отдать предпочтение фитотерапии. Издавна известно, что *Angus castus* (прутняк обыкновенный) воздействует на лактотропные клетки гипофиза, подавляет избыточную секрецию пролактина (спонтанную и индуцированную), способствует обратному развитию патологических процессов в МЖ, купирует болевой синдром, устраняет дисбаланс между эстрогенами и прогестероном, восстанавливает менструальную функцию.

При этом существует необходимость контроля над количеством растительного лекарственного вещества, получаемого пациенткой. Большой выбор фитопрепаратов в данном аспекте очень помогает, однако не все производители растительных препаратов придерживаются правил, касающихся изготовления любых лекарственных средств. Фитопрепарат обладает наилучшими свойствами, если он разработан в соответствии с концепцией фитониринга — это замкнутый цикл производства фитопрепаратов, заключающийся в селекции семян, подготовке почвы, выращивании максимально стандартизованных растений, разработке мельчайших деталей всех звеньев производственного процесса и, как следствие, в достижении максимально прогнозируемого эффекта.

Если речь идет о лекарственных средствах растительного происхождения, которые способствуют нормализации МЦ, то с полной уверенностью можно рекомендовать к использованию препарат, содержащий экстракт *Agnus castus* (Циклодинон). Это негормональный растительный препарат спе-

циального экстракта прутняка обыкновенного ВНО 1095 с доказанной эффективностью, который применяют для коррекции гиперпролактинемии и связанных с этим нарушений МЦ.

Российские авторы проводили исследование по изучению влияния Циклодинона и бромокриптина на секрецию пролактина у пациенток с умеренной гиперпролактинемией, по результатам которого клинический эффект исследуемых препаратов был сопоставим. Однако у 12,5% лиц, использующих бромокриптин, наблюдались выраженные побочные реакции (рис. 1).

Еще в одном исследовании у женщин с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией была доказана эффективность применения препарата Циклодинон. Это проявлялось в повышении циклической секреции прогестерона, что способствовало нормализации ритма менструации (рис. 2).

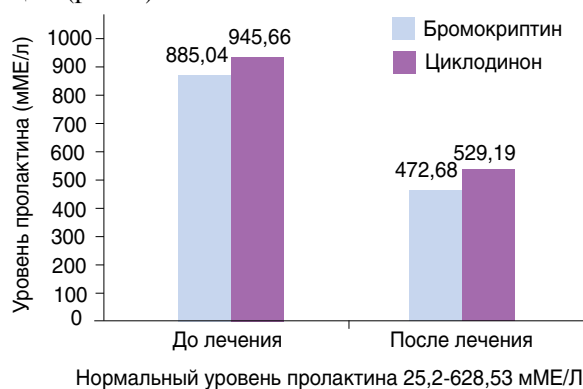


Рис. 1. Влияние препаратов Циклодинон и бромокриптин на секрецию пролактина у пациенток с умеренной гиперпролактинемией (Kincdog E.B. et al., 2004)

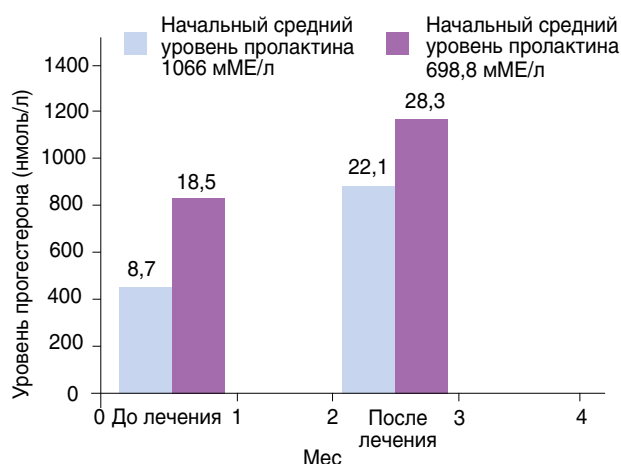


Рис. 2. Эффективность применения препарата Циклодинон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией (Сметник В.П., Бутарева Л.Б., 2005)

Согласно результатам исследования, представленным С.Р. Галич, при доказанной стресс-индуцированной гиперпролактинемии после прерывания беременности по медицинским показаниям прием препарата Циклодинон существенно снижает



уровень пролактина. Значимый эффект проводимого лечения отмечался уже через 1 мес от начала использования данного препарата, достоверное снижение гиперпролактинемии – через 3 мес.

Антистрессовое влияние препарата Циклодинон изучали в исследовании с участием пациенток с диагностированной анэнцефалией плода после прерывания беременности на поздних сроках с высоким показателем реактивной тревожности. Основная группа получала препарат Циклодинон, во второй группе использовали транквилизаторы, в контрольной группе терапию не проводили. Трехмесячный курс применения Циклодинона привел к значительно большему снижению реактивной тревожности, чем прием транквилизаторов. Сохранение эффекта от лечения отмечалось спустя 6 мес и через 1 год наблюдения.

В случае необходимости проведения гормонотерапии необходимо четко определить ее стратегию. Выбор гормональных средств для коррекции прогестероновой недостаточности достаточно большой, однако сегодня актуальной является проблема натуральности и синтетичности препаратов прогестерона. В данном аспекте важна идентичность химической формулы препарата формуле натурального прогестерона, поскольку именно строение молекулы лекарственного средства определяет его биологический эффект.

С целью коррекции НЛФ применяют препарат утрожестан (идентичный формуле натурального прогестерона). При пероральном или вагинальном пути введения используется суточная доза 200–400 мг с 16–17-го дня МЦ в течение 8–10 дней (при гиперплазии эндометрия – с 1-го по 26-й день цикла), курс лечения составляет от 4 до 6 мес.

Преимущества при интравагинальном пути введения прогестерона таковы:

- создание высокой концентрации гормона в эндометрии;
- прогестерон не подвергается первичному метаболизму в печени;
- создается благоприятное соотношение концентраций прогестерона и его метаболитов в плазме;
- сводится к минимуму число возможных побочных эффектов;
- возможность использования при заболеваниях печени и желудочно-кишечного тракта;
- удобное безболезненное применение;
- отсутствие влияния на липидный профиль.

Интравагинальный путь введения позволяет избежать негативных последствий перорального и внутримышечного применения и при этом создать высокие концентрации гормона в матке.

При планировании беременности утрожестан применяют с 16-го дня МЦ до наступления беременности и далее до 34 нед беременности.

Данный препарат используют как при высоком риске невынашивания беременности в I триместре в случае отсутствия объективных признаков угрозы

прерывания беременности, так и при наличии клинической картины угрозы прерывания беременности (боль, кровянистые выделения).

Подводя итоги, С.Р. Галич привела рекомендации по ведению пациенток с невынашиванием беременности и эмбрионическими потерями в анамнезе. Так, перед следующей беременностью необходимо проводить обследование системы гемостаза и состояния эндометрия, в т.ч. исследование микробного пейзажа (согласно приказу МЗ Украины № 624). Прегравидарная подготовка должна включать коррекцию нарушений системы гемостаза, подготовку эндометрия, что предполагает назначение антибактериального, противовоспалительного лечения на фоне фазовой гормонотерапии, при проведении которой средством выбора должен быть препарат микронизированного натурального прогестерона (утрожестан).

Результаты патогенетически обоснованной прегравидарной подготовки препаратом прогестерона свидетельствуют о снижении:

- частоты гестационных осложнений в 6–8 раз;
- частоты неудачных исходов беременности (спонтанных аборт и преждевременных родов) в 4–4,5 раза;
- частоты перинатальной патологии в 5–6 раз.

Прогестерон оказывает нейропротекторное действие, уменьшает церебральный отек путем уменьшения вазогенного и цитотоксического отека, нормализует содержание воды в мозговой ткани, блокирует воспалительный каскад и синтез провоспалительных цитокинов в ответ на нейротравму, уменьшает свободнорадикальное и липидное окисление и выраженность апоптоза.

Анксиолитический эффект прогестерона заключается в воздействии его метаболита 5 α -прегнанолон на ГАМК-ергические структуры головного мозга. Такое анксиолитическое действие утрожестана подобно физиологическому прогестерону и отличает его от многих синтетических прогестинов, вызывающих нарушения со стороны эмоциональной сферы (Magos A.L. et al., 1986). Нейропротекторное действие прогестерона обеспечивает защиту клеток мозга плода, профилактику натальной травмы, а также гестационную адаптацию ЦНС матери, снижая тревожность, депрессивность и повышая стрессоустойчивость. Было проведено несколько сотен исследований, подтверждающих нейропротекторный эффект прогестерона.

При дисгормональных заболеваниях у женщин как стрессовых реакциях организма наиболее обоснованной терапевтической стратегией является последовательное применение консервативных методов лечения, использование безопасных фитопрепаратов, имеющих основательную доказательную базу (Циклодинон), проведение локальной гормонотерапии и назначение натурального микронизированного прогестерона. Как отметила С.Р. Галич, именно природа является гениальным творцом и лучшим фармацевтом.



В.А. Заболотнов, д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1 Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского представил вниманию аудитории доклад на тему «**Особенности менструальной функции у девочек с ожирением**».

В Украине, по самым скромным подсчетам, от лишнего веса страдает каждая четвертая женщина и каждый шестой мужчина. Всего ожирением страдает около 15% населения нашей страны. На сегодняшний день особую озабоченность у специалистов вызывает проблема детского ожирения, которая приобретает глобальный масштаб.

Ожирение является серьезной медицинской проблемой, что в первую очередь связано с метаболическими нарушениями, которые приводят к развитию многих патологических изменений в организме ребенка. Осложнения, связанные с детским ожирением, включают недостаточное физическое развитие, склонность к сахарному диабету 2-го типа, метаболическому синдрому, повышенный уровень холестерина, артериального давления, развитие астмы и других нарушений со стороны дыхательной системы, расстройства сна. На фоне увеличенной массы тела происходит ранняя инициация полового созревания и начало менструации. Очень часто при этом наблюдается нарушение МЦ. Доказанным фактом является повышение риска и частоты возникновения РМЖ у девочек с ожирением.

Не менее важными являются социальные и эмоциональные аспекты данной проблемы. Так, у детей с ожирением может развиваться депрессия, формироваться низкая самооценка, наблюдаются изменения в поведении и проблемы в обучении. Часто они подвергаются отрицательному психологическому воздействию со стороны сверстников.

Детское ожирение и раннее половое развитие имеют два основных механизма развития, один из которых не зависит от функционирования гонадотропин-рилизинговой оси, второй — является гонадотропин-зависимым. Рассматривая указанные патогенетические механизмы, следует отметить наличие высокого содержания уровня ароматазы в жировой ткани, под действием которой происходит синтез эстрогенов из предшественников андрогенов. Отмечается замедление метаболизма эстрогенов в печени, что в итоге приводит к гиперэстрогении. Вследствие повреждения печени на фоне инсулинорезистентности наблюдается снижение продукции глобулина, связывающего половые стероиды. Так возникает патологический механизм повышения уровня эстрогенов, формируются вторичные половые признаки, однако при этом иногда не происходит активация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси. С началом нормального пубертатного периода начинает функционировать физиологический гонадотропин-зависимый механизм. Часто на-

чало функционирования указанных механизмов происходит одновременно, они идут параллельно друг другу.

Гиперинсулинемия, часто сочетающаяся с гипергликемией, свойственной ожирению, способствует нарушению синтеза андрогенных гормонов. В процессе пубертата отмечается повышенное содержание свободного и связанного тестостерона и снижение уровня глобулина, связывающего половые стероиды. Гиперандрогения вследствие указанных патологических изменений имеет определенное патогенетическое значение, однако достоверные причины ее возникновения неизвестны. В то же время доказано, что гиперинсулинемия и относительная инсулинорезистентность играют ключевую роль в инициации гиперандрогении. Указанные патофизиологические механизмы приводят к нарушению менструальной функции и формированию фенотипа, свойственного СПКЯ. Безусловно, процессы в гипоталамо-гипофизарной системе не могут происходить изолированно от нарушения синтеза других половых стероидов, в частности пролактина.

Согласно результатам исследования Д.Е. Шилина, Н.И. Цветковой, к факторам риска развития гиперпролактинемии у детей и подростков относятся:

- патология полового созревания (менструальная дисфункция, задержка полового развития, патология МЖ в виде преждевременного изолированного телархе и/или галактореи);
- церебрально-диэнцефальные нарушения (нейроэндокринное ожирение, хроническая внутричерепная гипертензия);
- тиреогенные и другие факторы (патология щитовидной железы с установленным или предполагаемым гипотиреозом, употребление лекарственных средств, являющихся стимуляторами секреции пролактина).

Целью данного исследования было изучение особенностей менструальной функции у подростков с ожирением и возможностей коррекции ее нарушений.

Пролактин выполняет разнообразные функции. Существует достоверная связь изменения уровня секреции данного гормона с увеличением массы тела. В то же время при ожирении отмечается патологическое повышение синтеза пролактина, уровня глюкозы и снижение содержания гормона роста (Kopelman P.G., 2000).

Основную группу проведенного исследования составили 68 пациенток с ожирением (индекс массы тела > 95-го перцентиля) в возрасте 14-17 лет, в контрольную группу вошли 35 соматически здоровых девочек аналогичного возраста с нормальным индексом массы тела. В ходе исследования применяли клинические методы обследования, изучали менструальную функцию, проводили УЗИ яичников, определяли содержание инсулиноподобного фактора роста-1 (ИПФР-1). В результате было установлено, что первичная аменорея к 16 годам



Таблица. Динамика изменения уровня гормонов в процессе лечения

Сроки исследования	Эстрадиол, пг/мл	Прогестерон, нг/мл	Пролактин, нг/мл
Исходные значения	84,23 ± 6,21	8,63 ± 3,31	22,49 ± 3,42
Через 6 мес	47,16 ± 4,78	14,75 ± 4,37	13,91 ± 3,35
Через 9 мес	39,73 ± 5,19	15,21 ± 3,14	14,06 ± 4,17

диагностирована у 8,5% пациенток контрольной группы. В основной группе к 14 годам во всех случаях наблюдалась инициация регулярной менструальной функции. Вторичная аменорея зафиксирована у 14,7% лиц в основной группе и у 2,9% – в контрольной.

Кроме того, ожирение влияет на регуляцию менструальной функции, в частности при проведении данного исследования у каждой третьей пациентки основной группы была диагностирована олигоменорея.

Факторы роста также имеют очень важное значение, поскольку регулируют дифференциацию, рост клеток и тканей. К ним относится ИПФР-1, оказывающий влияние на половую систему. Установлено, что данный фактор вызывает рост фолликулов и увеличение количества лютеинизирующих рецепторов в клетках гранулезы, а также повышение чувствительности к ФСГ. В проведенном исследовании аномальный уровень ИПФР-1 наблюдался примерно у трети пациенток, что значительно превышает значение аналогичного показателя в контрольной группе. Самый низкий уровень секреции ИПФР-1 отмечен в группе девочек с вторичной аменореей и ожирением. Установлено, что сниженная секреция ИПФР-1, сочетающаяся с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, приводит к повышению уровня ФСГ и формированию СПКЯ. Ввиду этого был проведен учет трех ультразвуковых признаков, характерных для СПКЯ: увеличение среднего объема яичников, наличие более восьми фолликулов до 9 мм в диаметре в одном эхосрезе и утолщение капсулы яичников. Самая высокая частота указанных признаков наблюдалась в группе пациенток с ожирением, сочетающимся с нарушением менструальной функции ($n = 20$), и составила 86,4; 56,0; 31,8% соответственно. Более низкая частота отмечена во второй группе девочек с ожирением ($n = 68$) – 31,4; 22,1; 17,6% по сравнению с 5,7; 2,9; 2,9% соответственно в контрольной группе ($n = 35$).

Касательно лечения ожирения В.А. Заболотнов отметил первоочередную необходимость изменения образа жизни (диета и физическая активность), а также возможность применения хирургических методов (вживление электродов, блокирующих центр голода, в головной мозг) и использования фармакотерапии.

Всем пациенткам помимо назначения специфической терапии нарушений менструальной функ-

ции проводили коррекцию увеличенной массы тела. На первом этапе лечения у 10 девочек применяли эстроген-гестагенные препараты на протяжении 3 мес в сочетании с Мастоудином в течение 9 мес. Во всех случаях удалось инициировать менструальную функцию, однако у двоих пациенток регулярный МЦ не установился в связи с невозможностью снизить вес.

Применение препарата Мастодинон обусловлено его влиянием на регуляцию уровня пролактина, в частности наличием допаминергического эффекта, который заключается в снижении повышенного уровня пролактина, регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, нормализации гормонального баланса и устранении нарушений МЦ. Таким образом, проведенное лечение можно считать патогенетически обоснованным.

Далее докладчик представил показатели динамики изменения уровня гормонов в крови у пациенток, получавших Мастодинон в сочетании с эстроген-гестагенным препаратом (табл.).

Первоначально установлено значительное повышение содержания эстрогенов и пролактина, находящегося на уровне верхней границы нормы. В процессе лечения удалось достоверно снизить содержание пролактина и эстрогенов в крови. Вместе с тем незначительно возросла концентрация прогестерона, однако представленные изменения не дают возможности считать данный результат достоверным.

При проведении данного исследования с назначением гормональных препаратов побочные эффекты гормонотерапии не наблюдались.

В заключение В.А. Заболотнов отметил, что у девочек на фоне ожирения с проявлениями олиго- и аменореи удалось восстановить МЦ в 80% случаев, в то же время возобновление репродуктивной функции возможно только у 29% таких пациенток. Лечение препаратом Мастодинон с запатентованным допаминергическим эффектом зарекомендовало себя наилучшим образом. Проведение сбалансированной терапии, а также назначение препарата Мастодинон на заключительном этапе лечения (3 мес) привело к восстановлению гормонального баланса в организме девушек и сохранению хорошего лечебного эффекта в дальнейшем.

Подготовили Инна Субботина
и Александр Шмерхлев





Современный взгляд на проблему синдрома поликистоза яичников (СПКЯ). Роль комбинированных оральных контрацептивов в терапии СПКЯ

С.Б. Чечуга, д.мед.н., кафедра акушерства и гинекологии № 2, городская больница «Центр матери и ребенка», г. Винница

Синдром поликистоза яичников (СПКЯ) является наиболее распространенным эндокринологическим расстройством у женщин репродуктивного возраста. В последние годы отмечается тенденция к увеличению числа пациентов с нетипичными проявлениями СПКЯ, которые характеризуются как клинической, так и биохимической неоднозначностью [1].

Возможны следующие варианты СПКЯ:

- с наличием ожирения (как правило, нарушение синтеза гонадотропинов приводит к избытку содержания лютеинизирующего гормона [ЛГ] и андрогенов);
- с нормальной массой тела (что, как правило, связано с генетическими изменениями синтеза андрогенов);
- без повышения уровня ЛГ и изменения соотношения ЛГ и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) (генетические изменения на уровне ткани яичников, например на уровне цитохрома P450c17, приводят к нарушению синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках при неизмененных показателях ЛГ, ФСГ и их нормальном соотношении);
- с наличием или отсутствием инсулинорезистентности.

В последние годы все больше исследователей склоняются к мысли, что причиной СПКЯ могут быть наследственные и генетические нарушения. Все большее значение отводится ожирению, которое оказывает большое влияние на фенотип СПКЯ (уровень доказательности [УД] В). Результаты некоторых исследований демонстрируют, что высокий индекс массы тела (ИМТ) связан с высокой частотой менструальных нарушений, гиперандрогении и гирсутизма, однако необходимы дополнительные исследования, чтобы это подтвердить (УД В).

СПКЯ имеет различные клинические проявления в зависимости от возраста женщин. У молодых пациентов, как правило, он сочетается или проявляется

нарушениями менструального цикла, сексуального здоровья, фертильности, гирсутизмом. В более позднем возрасте, когда есть время для прогрессирования патофизиологических нарушений, врачам приходится решать другие клинические задачи при СПКЯ, такие как лечение бесплодия, невынашивания беременности, сердечно-сосудистых заболеваний, коррекция нарушений обмена веществ (метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа), соблюдение онкологической настороженности. Поэтому на современном этапе СПКЯ рассматривается как мультидисциплинарная проблема.

Несмотря на большое число предложенных теорий развития СПКЯ, его патогенез до конца не изучен. СПКЯ имеет разные фенотипы и зависит от генотипа больных [1]. Так как окончательно не определены патогенетические механизмы развития данного заболевания, не существует единого метода или препарата для его лечения, не оптимизирована эффективная терапия, направленная на стойкое восстановление репродуктивной функции. Согласно итогам Роттердамского консенсуса (2003), СПКЯ остается диагнозом, требующим исключения других известных нарушений, которые проявляются универсальными клиническими признаками гиперандрогении, а поэтому могут протекать под маской СПКЯ (табл.).

Проблема СПКЯ находится под пристальным вниманием врачей в различных странах. Эпидемиология, патогенез, критерии диагностики, лечения СПКЯ интересуют акушеров-гинекологов, именно поэтому разрабатываются определенные стандарты для данной патологии. Наиболее значимыми являются заключения после семинаров, проведенных European Society of Human Reproduction and Embryology и American Society for Reproductive Medicine (ESHRE/ASRM) в Роттердаме (2003), Салониках (2007), Амстердаме (2010).

В 2003 г. были унифицированы диагностические критерии СПКЯ, доказаны и обоснованы



Таблица. Дифференциальная диагностика СПКЯ

Гиперандрогенные состояния при различных эндокринопатиях	Главные отличительные маркеры
Идиопатический гирсутизм	Rt + «мужской анамнез» ¹
Неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников	17-гидроксипрогестерон (17-ОНП) ²
Гиперпролактинемический гипогонадизм	Пролактин
Первичный гипотиреоз	Тиреотропный гормон (ТТГ)
Вирилизующие опухоли	Клиника ³ + «объем» надпочечники/яичники ⁴
Тотальный гиперкортицизм	Клиника ⁵ + кортизол

¹ Родственники-мужчины с ранним началом облысения (андрогенной алопеции) и/или семейным типом избыточного оволосения по мужской линии.

² Дискриминационный порог > 2-3 мкг/л (6,9-10,4 нмоль/л).

³ Вирилизация наружных половых органов и гортани (клиторомегалия, ларингомегалия, барифония).

⁴ При визуализации надпочечников и яичников.

⁵ «Кушингоидизация» внешности с перераспределением жира по верхнему типу + стероидные стрии, плетора, геморагии, остеопороз.

различные фенотипы, которые имеют клинко-гормональные особенности и отличия.

Таким образом, были выделены два основных фенотипа СПКЯ — андрогенный и неандрогенный. Для постановки диагноза необходимо наличие двух из трех нижеперечисленных критериев:

- ановуляция или олигоовуляция;
- клинические и/или лабораторные признаки гиперандрогении (гирсутизм, акне, вирилизация, повышенный уровень андрогенов в сыворотке);
- поликистоз яичников по данным УЗИ (более 11 фолликулов от 2 до 9 мм в диаметре в каждом яичнике).

Андрогенный фенотип в зависимости от комбинации критериев может подразделяться на:

- полный (предполагает наличие всех признаков СПКЯ: ановуляция, гиперандрогения, УЗ-признаки поликистоза яичников);
- овуляторный (гиперандрогения, УЗ-признаки поликистоза яичников);
- ановуляторный (ановуляция, гиперандрогения).

Для неандрогенного фенотипа характерны ановуляция и изменения при УЗИ без гиперандрогении (гиперандрогенемии). Данный фенотип обусловлен генетическими аномалиями синтеза андрогенов на уровне яичников.

В зависимости от вида фенотипа СПКЯ можно прогнозировать изменения в метаболическом профиле и риск сердечно-сосудистых заболеваний. У женщин с овуляцией и гиперандрогенией существует повышенный риск развития метаболических нарушений, сходных с ранее известными фенотипами СПКЯ. У пациенток с ановуляцией без гиперандрогении риск формирования метаболического синдрома, ассоциированного с сахарным диабетом 2-го типа и кардиоваскулярными заболеваниями, невысокий (УД В) (Чернуха Г.Е., Блинова И.В., Купрашвили М.И., 2011). СПКЯ в любом возрасте может сопровождаться повышением маркеров сердечно-сосудистых заболеваний. Причем это наблюдается как у женщин без ожирения, так и при

его наличии (УД В) [1]. У пациенток с ожирением повышение маркеров сердечно-сосудистых заболеваний выражено в большей степени (УД В).

Ановуляция или олигоовуляция. Олиго-, аменорея встречаются в 90-95% случаев (Vutyavanich et al., 2007). Необходимо также учитывать, что при СПКЯ возможна спонтанная овуляция. Ее частота индивидуальна и, по данным некоторых авторов (Laven et al., 2002), составляет до 32% (УД В). С возрастом цикл может восстановиться спонтанно, он становится более регулярным (УД В). Прослеживается связь между нарушением менструального цикла и повышенным риском метаболических нарушений (УД В). Чем сложнее нарушения менструального цикла, тем более серьезный фенотип СПКЯ (УД В) [1].

Гиперандрогения. Клиническое выявление гиперандрогении производится путем полукваликативной (балльной) оценки гирсутизма (патологического оволосения в андрогензависимых участках лица, туловища и конечностей по шкале Ферримана — Голлвея) с учетом наличия простых угрей (acne vulgaris) и/или облысения по мужскому типу (андрогенной алопеции). В этих случаях лабораторная верификация избытка андрогенов в крови (моче) не нужна [1]. Клиническими проявлениями гиперандрогении могут быть гирсутизм, акне, алопеция. Однако наличие этих симптомов не всегда сопровождается лабораторно подтвержденной гиперандрогенией — повышением индекса свободных андрогенов в крови и снижением уровня глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ). Прямое определение содержания свободного тестостерона, как и определение концентрации общего тестостерона и андростендиона, в современной практике не рекомендуется по лабораторно-техническим или патофизиологическим причинам (только индекс свободных андрогенов) (The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Результаты гормональных исследований рекомендуется трактовать только с учетом клинических проявлений гиперандрогении, ановуляции и данных УЗД.



Согласно критериям доказательной медицины, гирсутизм, с учетом этнических различий, является маркером гиперандрогении, и его распространенность при СПКЯ достигает 70% (УД В). Вместе с тем угревая сыпь и алопеция не всегда сопровождают гирсутизм и могут быть не связаны с СПКЯ, поэтому гиперандрогенемия должна подтверждаться лабораторно (УД В) [1]. Это объясняется тем, что причинами акне и алопеции не обязательно являются гормональные колебания, повышенный уровень тестостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДЭА-С), сниженная концентрация ГСПГ. Эти состояния на уровне волосяного фолликула связаны с воспалением и локальным увеличением количества или повышением чувствительности к мужским половым гормонам и их фракциям. Считают, что уровень андрогенов в коже, активность 5 α -редуктазы являются более важным звеном в патогенезе акне, чем уровень циркулирующего свободного тестостерона. Фермент 5 α -редуктаза участвует в преобразовании свободного тестостерона в более мощный дигидротестостерон. Данный фермент имеет две изоформы. Первый тип находится в сальных железах и коже лобковой зоны и имеет непосредственное значение при возникновении акне. Второй тип представлен в волосяном фолликуле волосистой части головы или в других местах, где располагаются стержневые волосы, и играет определенную роль в развитии гирсутизма. Разная активность изоформ 5 α -редуктазы объясняет несоответствие клинических и лабораторных показателей степени тяжести акне [2, 3].

При наличии акне уровень андрогенов повышен, в то же время степень тяжести акне не коррелирует с уровнем гормонов, за исключением андрогенов надпочечников (ДЭА-С) [2, 4, 5]. Кроме того, существует обратная связь между степенью тяжести акне и уровнем ГСПГ [6].

При СПКЯ могут быть использованы дополнительные критерии лабораторного обследования, однако они имеют значение только для дифференциальной диагностики (The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004). Эти критерии включают определение уровня:

- 17-ОНП (неклассический вариант врожденной дисфункции коры надпочечников);
- ТТГ (первичный гипотиреоз);
- пролактина (гиперпролактинемический гипогонадизм);
- кортизола (тотальный гиперкортицизм).

Определение содержания только 17-ОНП малоинформативно, поскольку он является предшественником андрогенов в яичниках и надпочечниках. Уровень данного гормона повышен при СПКЯ и не указывает на причину гиперандрогении. Его определяют только в комплексе с ДЭА-С и кортизолом по показаниям. Так, надпочечниковая гиперандрогения при СПКЯ в случае нормальной массы тела характеризуется повышением уровня ДГЭА-С,

а при ожирении повышается содержание ДГЭА-С, аденокортикотропного гормона и кортизола. Повышение концентрации ДГЭА-С и 17-ОНП позволяет исключить врожденную дисфункцию коры надпочечников.

Оценка гонадотропного индекса при СПКЯ (ЛГ/ФСГ > 2) предлагается в качестве необязательного вторичного критерия в диагностически неясных случаях, особенно у худых пациенток с аменореей, а также с исследовательской целью в научных проектах. Часто овариальная гиперандрогения отмечается у больных с нормальным уровнем гонадотропинов (ЛГ и ФСГ). У этих пациенток происходит гиперреакция тека-клеток поликистозно измененного яичника в ответ на нормальные уровни ЛГ, а гиперандрогения связана с нарушением местных факторов регуляции. Именно поэтому определение ФСГ, ЛГ и их соотношения не всегда информативно.

УЗД

Регулярно менструирующие женщины должны обследоваться в раннюю фолликулярную фазу (3-5-й день цикла), а пациентки с опсо- или аменореей — в любой день или на 3-5-й день после начала прогестаген-индуцированного кровотечения. Интерпретация данного критерия возможна только в совокупности с клинической оценкой репродуктивного статуса женщины (менструально-овуляторной дисфункции яичников) и/или клинических (реже — лабораторных) признаков гиперандрогении. По этой причине окончательное заключение о наличии СПКЯ может формулироваться только клиницистом, тогда как УЗ-описание подозрительной морфологии без учета анамнестических и клинико-лабораторных данных не дает права для постановки данного диагноза и тем более для назначения любого лечебного вмешательства. При поликистозе яичников должен наблюдаться хотя бы один из следующих признаков: 12 и более фолликулов, имеющих диаметр 2-9 мм, либо увеличение овариального объема (> 10 см³). При наличии доминантного фолликула (> 10 мм) или желтого тела УЗИ необходимо повторить во время следующего менструального цикла. Нельзя пропускать описание распределения фолликулов, так же как и повышения экзогенности стромы и/или объема яичника. Хотя последнее специфично для СПКЯ, было показано, что в клинической практике измерение овариального объема является хорошей альтернативой количественной оценке стромы. Только тот яичник, который соответствует настоящему определению или отвечает хотя бы одному из перечисленных выше критериев, определяется как поликистозно измененный. При наличии патологической кисты или асимметрии яичников, что может указывать на гомогенную кисту, необходимо дальнейшее обследование. Термин СПКЯ не применим к женщинам, принимающим пероральные контрацептивные препараты, в связи с тем что размер яичников уменьшается даже при возможном сохранении «поликистозного» вида



(The Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2004).

Инсулинорезистентность. Повышение ИМТ и висцеральное ожирение связаны с инсулинорезистентностью, влияние которой на менструальные нарушения и гирсутизм остается неясным (УД В) [1]. Инсулинорезистентность – это неспособность клеток отвечать нормальным биологическим эффектом в виде утилизации глюкозы в ответ на нормальное количество инсулина. На данном этапе неизвестно, что первично – СПКЯ или инсулинорезистентность. Возможные механизмы формирования инсулинорезистентности таковы: генетическая предрасположенность, нарушение секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, нарушение метаболизма инсулина в печени, другие причины. И все же патогенетические механизмы инсулинорезистентности при СПКЯ связаны с висцеральным ожирением (схема 1).

Как правило, висцеральным является ожирение при соотношении окружности талии и окружности бедер $> 0,85$. Если данный показатель $< 0,85$, определяется ожирение по женскому типу. Механизмы инсулинорезистентности при СПКЯ имеют свои особенности, что отличает их от других инсулинорезистентных состояний. У многих инсулинорезистентность при СПКЯ обусловлена не дефектом рецептора (генетическими мутациями), а нарушениями формы сигналов с рецептора, изменениями на уровне периферических тканей (особенно скелетных мышц) за счет уменьшения утилизации глюкозы (гиперинсулинемия – причина гиперандрогении). Инсулинорезистентность может присутствовать независимо от наличия и степени выраженности ожирения – как у тучных, так и у худых пациенток любого возраста, когда снижается периферическая чувствительность к инсулину, но сохраняется в яичниках и надпочечниках. Повышение уровня инсулина в данной ситуации приводит к повышению синтеза андрогенов в яичниках и надпочечниках.

Критерии диагностики инсулинорезистентности (метаболического синдрома) по данным ВОЗ таковы:

- ИМТ $> 30 \text{ кг/м}^2$;
- соотношение объема талии к объему бедер $> 0,85$;
- уровень триглицеридов $> 1,7 \text{ ммоль/л}$;
- содержание холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) $\leq 1,0 \text{ ммоль/л}$;
- артериальное давление $> 140/90 \text{ мм рт. ст.}$ или применение препаратов, снижающих артериальное давление;
- микроальбуминурия.

Согласно результатам Первого Всемирного конгресса по инсулинорезистентности (Лос-Анджелес, США, 2003), данный диагноз может быть установлен при наличии как минимум двух из четырех суррогатных признаков: повышение уровня триглицеридов, снижение уровня холестерина ЛПВП, артериальная гипертензия, гипергликемия натощак или через 2 ч после углеводной нагрузки.

Таким образом, согласно Роттердамскому консенсусу, на инсулинорезистентность обследуются только пациенты группы риска по метаболическому синдрому (ожирение, отягощенная наследственность по сахарному диабету 2-го типа). Функциональные тесты включают определение следующих показателей:

- ТТГ;
- гликозилированный гемоглобин;
- С-пептид;
- индекс НОМА (homeostasis model assessment).

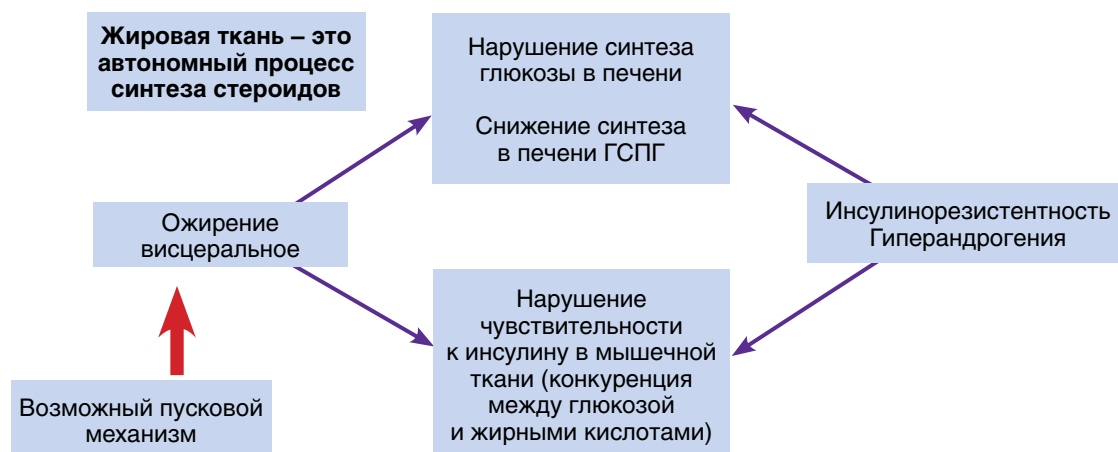
Повышение индекса $> 2,8$ свидетельствует о наличии инсулинорезистентности.

При проведении глюкозотолерантного теста необходимо определять не только содержание глюкозы, но и инсулина (в случае компенсированной инсулинорезистентности концентрация глюкозы сохраняется в пределах нормы).

Инсулинорезистентность очень часто определяет степень тяжести СПКЯ [1].

Изменения уровней триглицеридов, ЛПВП, липопротеинов низкой и очень низкой плотности (Apolipoprotein B/Apolipoprotein A метаболизма) широко распространены у женщин с СПКЯ и являются более серьезными прогностическими факторами при сочетании с гиперандрогенией (УД В).

Схема 1. Механизмы инсулинорезистентности и гиперандрогении при СПКЯ





На современном этапе заслуживает интереса тот факт, что недавно была подтверждена связь между наличием СПКЯ и психологическими и поведенческими расстройствами. Пациентки с СПКЯ подвержены более высокому риску развития психологических нарушений (например депрессии, тревоги) по сравнению со здоровыми женщинами, а также повышенному риску возникновения расстройств пищевого поведения, сексуальной дисфункции (Himelein and Thatcher, 2006) [1]. Пациентки с СПКЯ по этой причине входят в группу риска снижения качества жизни (УД В) (Himelein and Thatcher, 2006; Jones et al., 2008; Dokras et al., 2011) [1]. В связи с этим дискутируются вопросы необходимости обязательной оценки психосоматического статуса на этапе диагностики, так как существуют доказательства того, что среди женщин с СПКЯ повышена распространенность психосоматических нарушений (УД С).

Принципы лечения

В первую очередь следует выяснить репродуктивные планы пациентки. Если женщина обратилась по вопросу бесплодия или после неудачных попыток стимуляции овуляции кломифеном, необходима консультация репродуктолога. Если вопрос о восстановлении фертильности для пациентки в данный момент не актуален, задачи терапии могут быть следующими:

- независимо от конечной цели лечения первоочередным этапом является нормализация массы тела и коррекция метаболических нарушений (так как после этого возможно восстановление менструального цикла или назначение гормональных препаратов для дальнейшего лечения). Оптимальным считается уменьшение массы тела на 0,5-1 кг в неделю; недостаточный эффект наблюдается при снижении веса менее чем на 5% от исходного уровня, удовлетворительный – при 5-10%, хороший – при > 10%;
- при нормальной массе тела – раннее выявление метаболических нарушений и их коррекция;

- восстановление овуляторных менструальных циклов (консервативные и лапароскопические методы);
- лечение гиперпластических процессов эндометрия;
- лечение андрогензависимых дермопатий;
- устранение инсулинорезистентности.

В настоящее время к этим задачам добавляется подбор оптимального метода контрацепции и коррекция психологических нарушений с целью улучшения качества жизни. Контрацепция важна для женщин, использующих препараты для лечения андрогензависимых дермопатий (флутамид, спиронолактон, ципротерона ацетат, финастерид), на фоне приема которых при наступлении беременности возможна феминизация плода мужского пола.

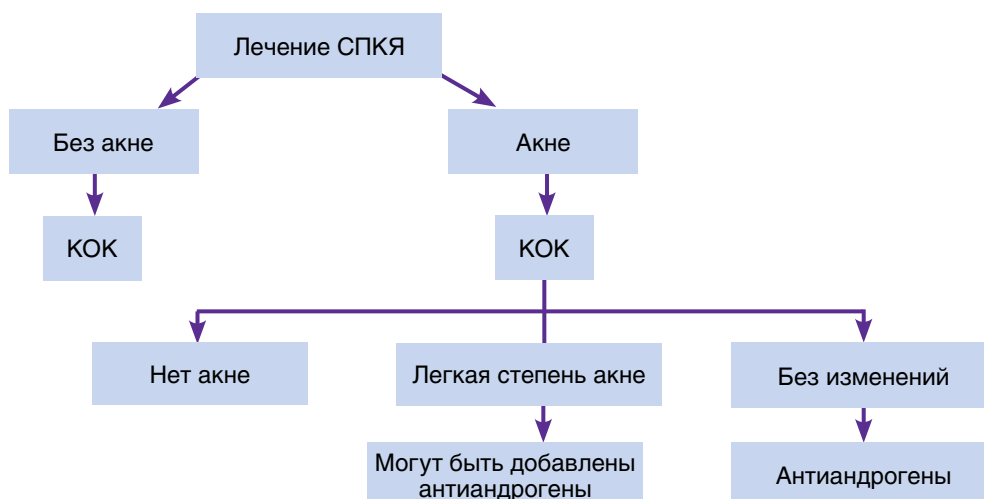
Прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) рекомендуется в качестве первой линии терапии акне при СПКЯ (схема 2). В курс лечения могут быть добавлены антиандрогены для улучшения клинических результатов.

При выборе препаратов для лечения СПКЯ обязательна индивидуальная оценка пользы и риска. КОК не назначают при ожирении.

Особое место в лечении СПКЯ занимают КОК, а именно препараты с **дроспиреноном (например Дарилия). Дарилия содержит 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) и 3 мг дроспиренона в режиме 24 + 4.**

При назначении КОК пациенткам с СПКЯ необходимо учитывать вес женщин (ИМТ до 30, отсутствие ожирения), а также дозу не только эстрогенов, но и дроспиренона на цикл приема (рис.). Это связано с тем, что КОК противопоказаны при выраженном ожирении и дроспиренон является прогестином, который в дозе 3 мг биоэквивалентен 25 мг спиронолактона. Поэтому дроспиренон – это прогестин с лечебными свойствами, максимально приближенными к эффектам натурального прогестерона (антиминералокортикоидным и антиандрогенным). Для достижения клинического эффекта при СПКЯ необходимо применение препаратов с повышенным содержанием дроспиренона на цикл приема. Это достигается за счет:

Схема 2. Лечение акне при СПКЯ: КОК (Chuan S.C., Chang R.J., 2010)



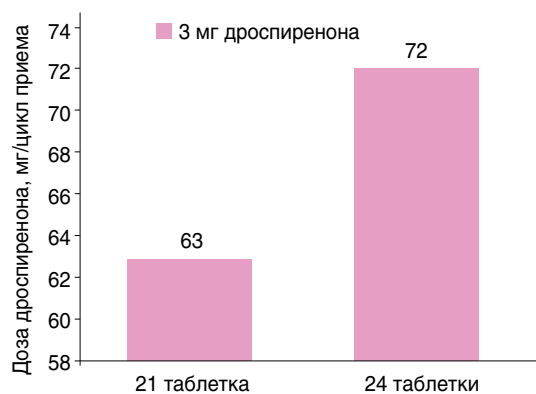


Рисунок. Дроспиренон в составе КОК

- режима 24 + 4 (24 таблетки с дроспиреноном);
- периода полувыведения препарата более 30 ч, вследствие чего оказывается более продолжительное лечебное действие (до 2 сут);
- 100% биодоступности без эффекта накопления в организме.

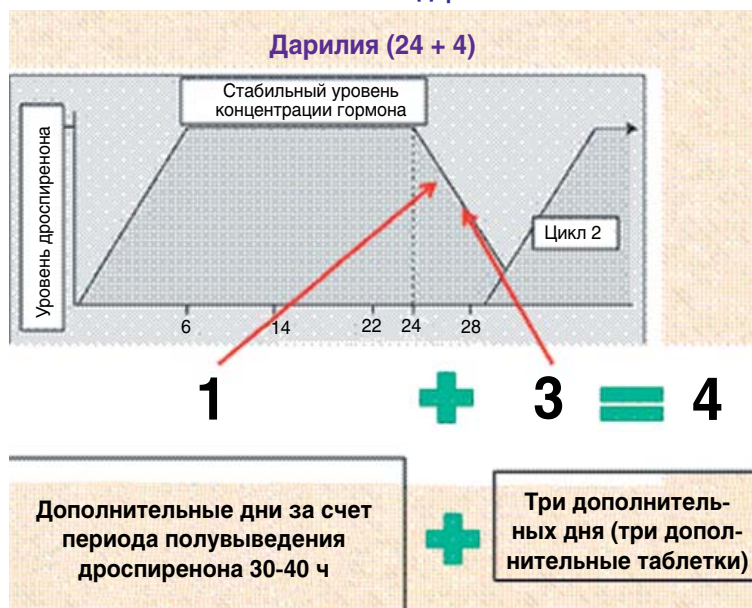
Дроспиренон в составе препарата Дарилия (24 + 4) продолжает оказывать свой эффект даже в течение безгормонального интервала (схема 3).

Клинические эффекты дроспиренона таковы:

- антиминералокортикоидный и антиандрогенный эффект;
- доказанная эффективность в лечении предменструального синдрома (ПМС) с дисфорическими расстройствами;
- поддержание стабильной массы тела [7].

Умеренный диуретический эффект дроспиренона реализуется без изменения электролитного баланса. КОК с дроспиреноном улучшают качество жизни за счет коррекции и устранения дисфорических симптомов, уменьшения симптомов ПМС, снижения ограничений социальной активности, увеличения работоспособности. Согласно результатам исследований, КОК с дроспиреноном эффективнее, чем КОК с левоноргестрелом, в купировании симптомов

Схема 3. Пролонгированный эффект дроспиренона в составе КОК Дарилия



ПМС (отношение шансов 0,31; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,14-0,69) [7]. Была доказана эффективность КОК с 20 мкг ЭЭ и 3 мг дроспиренона в режиме 24 + 4 при лечении предменструальных дисфорических расстройств [8]. Нормализация уровня альдостерона — это возможная профилактика патологического климакса в будущем (блокада альдостеронового механизма) (Резниченко Г.И., 2012). Гиперальдостеронизм опасен в отношении возникновения в дальнейшем патологических изменений сосудов, заболеваний сердечно-сосудистой системы и является пусковым механизмом формирования артериальной гипертензии.

Было доказано, что дроспиренон обладает антиандрогенным эффектом (на уровне волосающего фолликула происходит конкурентное связывание с андрогенными рецепторами и блокада 5 α -редуктазы). Однако доза дроспиренона должна быть достаточной для достижения эффекта [9].

При использовании КОК с дроспиреноном (например Дарилия) решаются следующие клинические задачи:

- контрацепция;
- восстановление овуляторных менструальных циклов после их отмены;
- лечение андрогензависимых дерматитов (схема 2);
- профилактика гиперпластических процессов эндометрия;
- профилактика рецидивов симптомов СПКЯ после основного курса лечения или после родов;
- более стойкое подавление секреции ЛГ за счет состава препарата и пролонгированного приема;
- **улучшение качества жизни:** коррекция и устранение дисфорических симптомов;
- дополнительное терапевтическое воздействие благодаря пролонгированному режиму приема 24 + 4;
- профилактика осложнений, связанных с избытком альдостерона, за счет снижения его уровня.

На основании ограниченных данных Кокрановского обзора, КОК не влияют на метаболический профиль (обмен жиров, углеводов) (Costello et al., 2007). Данная группа препаратов обладает благоприятными (лечебными) эффектами за счет снижения уровня свободных андрогенов в крови. Длительное использование КОК не влияет на степень кардиоваскулярного риска, ожирение, инсулинорезистентность, липидный профиль. Преимущества от использования КОК превышают риски у большинства больных с СПКЯ (УД В). Отсутствуют доказательства относительно различий в эффективности и риске осложнений среди различных прогестагенов, а также в использовании комбинации 20 и 30 мкг ЭЭ (УД В) [1]. Если речь идет о риске венозных тромбозов (ВТЭ), необходимо помнить, что СПКЯ — это состояние при котором риски изначально выше, чем у здоровых женщин. Возможной причиной повышения частоты ВТЭ у пациенток с СПКЯ может быть ожирение, которое является частым



Влияние комбинированной заместительной гормональной терапии на состояние эндометрия и характер кровотечений у женщин в постменопаузе

Предлагаем вашему вниманию обзор результатов международного клинического исследования по изучению терапевтических эффектов применения 1 мг 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона в составе заместительной гормональной терапии (ЗГТ) у женщин в постменопаузе. Авторами исследования являются ведущие специалисты в области акушерства и гинекологии С. Quereux (Франция), В. Pornel (Бельгия), С. Bergeron (Франция), А. Ferenczy (Канада).

Общеизвестным является тот факт, что прием 1 мг 17 β -эстрадиола обеспечивает эффективное купирование климактерических симптомов и оказывает протективное действие на костную ткань в отношении снижения ее плотности. Как правило, применение эстрогенов в низких дозах в составе ЗГТ сопровождается меньшим стимулирующим влиянием на эндометрий и более высокой частотой развития аменореи по сравнению с высокими дозами эстрогенов. Достаточно часто у женщин в постменопаузе отмечаются нерегулярные маточные кровотечения, доставляющие им значительные неудобства, особенно если они имеют место на фоне проводимой в течение нескольких лет ЗГТ. Таким образом, снижение частоты маточных кровотечений, наряду с улучшением качества жизни, приведет к повышению комплаенса длительной ЗГТ. Следует отметить, что в настоящее время ЗГТ, в состав которой включен 17 β -эстрадиол, все чаще применяется в виде комбинированных препаратов, рассчитанных на непрерывный прием и прошедших на смену последовательному применению препаратов ЗГТ.

Дидрогестерон является ретропрогестероном, молекулярная структура которого фактически повторяет структуру эндогенного прогестерона. Он оказывает протективный эффект на эндометрий при стимулирующем пролиферацию действии эстрогенов, не уменьшая при этом их благоприятного влияния в отношении симптомов климактерия, плотности костной ткани и уровня липопротеинов. В ходе исследований установлено, что ежедневный прием дидрогестерона в

дозе 5 мг является оптимальным для обеспечения защиты эндометрия и минимизации эпизодов кровотечений у пациенток, получающих ежедневно 17 β -эстрадиол в дозе 1 мг.

Целью данного исследования было подтверждение отсутствия негативного влияния на эндометрий и характер кровотечений непрерывного комбинированного приема 17 β -эстрадиола в дозе 1 мг и дидрогестерона в дозе 5 мг в течение более года в большой популяции пациенток.

Материалы и методы исследования

Авторами было проведено открытое многоцентровое (33 центра во Франции и три — в Бельгии) исследование с участием здоровых женщин с сохраненной маткой в постменопаузе (старше 45 лет), у которых как минимум в течение 12 мес наблюдалась аменорея, а сывороточный уровень фолликулостимулирующего гормона соответствовал постменопаузе (> 20 мЕд/л). Перед включением в исследование всем пациенткам выполняли первичную аспирационную биопсию эндометрия, которую повторяли и по окончании исследования. Во всех случаях этой процедуре предшествовало проведение трансвагинальной ультрасонографии, во время которой оценивались длина полости матки и толщина эндометрия. Если толщина эндометрия была ≥ 6 мм, это рассматривалось как отклонение от нормы. В случае если по результатам трансвагинального УЗИ толщина эндометрия составляла < 6 мм и не удавалось получить образец, результаты биопсии трактовались как «недостаточно ткани для исследования».

Результаты исследования полученных образцов ткани оценивали следующим образом: недостаточно материала для исследования, неактивный/атрофический, гестационный/секреторный, десквамационный/регенеративный эндометрий или пролиферация эндометрия.

В случаях если заключение биопсии гласило «не удалось получить образец для исследования» или «недостаточно ткани для исследования», повторно были проведены трансвагинальная ультрасонография и биопсия. При получении такого



же заключения после повторного исследования женщину исключали из клинического испытания.

Пациенток с установленным диагнозом гиперплазия, рак или полипы эндометрия не включали в исследование. Кроме того, другими критериями исключения из исследования были следующие:

- вагинальные кровотечения невыясненной этиологии в течение последних 12 мес;
- плоскоклеточная и/или железистая интраэпителиальная неоплазия;
- патология по результатам маммографии или наличие в настоящее время/в анамнезе рака молочной железы;
- активный эндометриоз, наличие в анамнезе или в данный момент эстрогензависимой неоплазии;
- венозные/артериальные тромботические нарушения;
- цереброваскулярные нарушения;
- патология желчного пузыря;
- артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания;
- патология глаз сосудистого генеза;
- плохо контролируемый сахарный диабет;
- гипертриглицеридемия;
- системная красная волчанка;
- острые или хронические заболевания печени;
- предраковые или онкологические заболевания;
- выраженные психические расстройства;
- тяжелая аллергия/реакция на лекарственные препараты;
- повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы вследствие приема наркотиков и/или алкоголизма.

Также не вошли в исследование пациентки, которые получали эстрадиол в гранулах или в виде импланта, лечение эстрогенами (за исключением вагинального крема проместрин) в течение предыдущих 6 мес или терапию прогестагенами и/или андрогенами в предшествующие 4 нед. Использование лекарственных препаратов — индукторов микросомального окисления в печени, антикоагулянтов (за исключением ацетилсалициловой кислоты в низких дозах) — во время испытания было запрещено. Исследование было проведено в соответствии с принципами надлежащей клинической практики (GCP). После 4-недельного периода скрининга всем женщинам был назначен непрерывный прием в течение одного года комбинации 1 мг 17β-эстрадиола и 5 мг дидрогестерона (Фемостон-конт).

Если в конце исследования или у преждевременно выбывших из него пациенток при повторной биопсии обнаруживали гиперплазию эндометрия или рак, а также полипы эндометрия с признаками гиперплазии или озлокачествления, то эти случаи расценивались как «неудачи лечения».

Характер кровотечений оценивали по пятибалльной шкале:

- 0 баллов — отсутствие кровотечения;
- 1 балл — кровомазание;
- 2 балла — кровотечение умеренной интенсивности;
- 3 балла — кровотечение средней интенсивности;
- 4 балла — сильное кровотечение.

Каждая пациентка вела дневник, в котором оценивала характер кровотечений по пятибалльной системе. Исследователи проводили учет записей дневника на 12; 26 и 52-й неделе. Эпизоды кровотечений определялись как наличие кровопотери интенсивностью 1 и более баллов в течение одного или более дней подряд. В соответствии с конвенцией ВОЗ, два эпизода кровотечения с промежутком в один день, а также день, информация о кровотечении в который была утеряна, были квалифицированы как единичный эпизод.

Женщины, которые приняли как минимум одну дозу исследуемого препарата и при наличии хотя бы некоторых данных, полученных с момента включения в исследование, были отнесены в первичную группу. Пациентки, получавшие терапию на протяжении 330 дней и более при комплаенсе лечения не менее 90%, составляли конечную группу.

Результаты исследования

В общей сложности 290 участниц вошли в первичную группу исследования. Из них в окончательную выборку не были включены 37 пациенток по следующим причинам:

- недостаточная продолжительность лечения — 32 женщины;
- прием запрещенных препаратов — 3;
- недостаточный комплаенс — 1;
- недостаточная длительность лечения с неудовлетворительным комплаенсом — 1.

Таким образом, в окончательный анализ были включены 253 пациентки (конечная группа).

Влияние исследуемой ЗГТ на эндометрий

Доступные для оценки данные были получены у 277 лиц, включенных в первичную группу, и у 248 пациенток, которые полностью завершили исследование. Результаты гистологического исследования эндометрия представлены в таблице.

Следует отметить, что только у одной из женщин результаты биопсии соответствовали критерию «неудача лечения» (простая гиперплазия эндометрия без атипии). Таким образом, частота неудачного лечения среди участниц, первоначально включенных в протокол и окончивших исследование составила 0,36 и 0,40% соответственно. При более детальном анализе, с исключением образцов с недостаточным количеством ткани для исследования, в группе, полностью прошедшей лечение, частота неблагоприятных исходов лечения равнялась 0,42%. В девяти случаях были диагностированы полипы эндометрия (атрофический тип), при этом эндометрий был также классифицирован как атрофический.



Таблица. Гистологическая характеристика эндометрия до и после окончания исследования

Характеристика образцов эндометрия	Первичная группа (n = 277)		Конечная группа (n = 248)	
	В начале исследования	В конце исследования	В начале исследования	В конце исследования
Недостаточно материала для исследования	29	35	28	29
Атрофический/неактивный	225	191	198	175
Гестационный /секреторный	0	3	0	2
Десквамационный/регенеративный	11	6	11	6
Пролиферативный	10	32	9	26
Гиперплазия	0	1	0	1
Малигнизация	0	0	0	0
Полипы эндометрия	2	9	2	9
Успешное лечение/неблагоприятные исходы лечения, всего	276	1	247	1

Пациентка, у которой развилась простая гиперплазия эндометрия без атипии, была в возрасте 50 лет, с длительностью менопаузы 10 лет. Она получала последовательную ЗГТ непрерывно в течение 5 лет до момента включения в исследование. Первоначально перед включением в исследование, по результатам биопсии у нее была диагностирована пролиферация эндометрия с его толщиной 3 мм. У женщины наблюдались вагинальные кровотечения, оцениваемые по шкале от 1 до 3 баллов (каждый цикл с момента начала исследования), что послужило причиной ее детального обследования. На 293-й день ей была проведена гистеросонография с последующим диагностическим выскабливанием. Результат гистологического исследования — «полипы эндометрия с простой гиперплазией без атипии». Поскольку не было выявлено никаких морфологических признаков злокачественности, исследование и прием исследуемого препарата были продолжены. В конце испытания при проведении биопсии было обнаружено наличие простой гиперплазии эндометрия при толщине его 9 мм (по результатам трансвагинального УЗИ). Женщине была назначена ЗГТ (трансдермальная форма) в сочетании с прогестагеном после завершения исследования. Через 6 мес был осуществлен повторный осмотр.

Оценка биопсии эндометрия при толщине его > 6 мм, проведенная у 34 участниц в конце исследования, показала следующее. У 22 из них была отмечена атрофия/неактивный эндометрий, у восьми — пролиферативный, у одной — секреторный, у одной — десквамация/регенерация, у одной — полипы эндометрия, у одной женщины — простая гиперплазия.

Влияние исследуемой ЗГТ на характер кровотечений

Результаты были оценены у 290 пациенток, включенных в первоначальную выборку, и у 252 лиц, полностью закончивших исследование. Доля женщин, у которых кровотечения отсутствовали, составила 71-76% в течение первых пяти циклов и 77-82% в конце исследования (рис.). Около 50% всех дней кровотечений составляли эпизоды кровомазания. Тяжелое кровотечение было редким,

особенно по прошествии первых двух циклов на фоне получаемой терапии. Среднее количество кровотечений на одну женщину, у которых они наблюдались, за цикл колебалось от 1,1 до 1,4. Средняя продолжительность таких эпизодов составляла от 3,9 до 7 дней.

Анализ в отношении демографических характеристик показал, что женщины, у которых имела место аменорея в течение всего времени исследования, были достоверно старше по сравнению с теми, у которых отмечались эпизоды кровотечений ($58,3 \pm 6,3$ против $55,8 \pm 6,2$ года; $p < 0,001$ соответственно), весили значительно меньше ($59,3 \pm 7,5$ против $62,1 \pm 10,2$ кг; $p < 0,01$), имели более низкий индекс массы тела (ИМТ) ($22,9 \pm 2,6$ против $24,0 \pm 3,5$ кг/м²; $p < 0,01$) и у них была значительно большая продолжительность аменореи (93,3 против 77,1% с аменореей > 24 мес; $p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа среди пациенток, у которых наблюдались кровотечения, было установлено, что ни число эпизодов кровотечений, ни средняя их продолжительность не зависели от возраста, ИМТ или длительности аменореи. Таким образом, хотя возраст, ИМТ и продолжительность аменореи оказали влияние на возможность возникновения кровотечений при проведении ЗГТ, они никак не влияли на их частоту и длительность.

В общей сложности из исследования были преждевременно исключены 12 женщин в связи с кровотечениями: семь — исключительно по причине кровотечений, четыре — из-за несерьезных побочных явлений, связанных с кровотечениями, и одна — в связи с несоблюдением приема препарата и возникшими на этом фоне проблемами, связанными с кровотечением.

Подводя итоги проведенного исследования, авторы отмечают, что согласно статистическим данным, гиперплазию и более значительные изменения эндометрия диагностируют приблизительно у 1% всех женщин в постменопаузе. На фоне приема ЗГТ эти показатели варьируют в пределах 1-2%. Согласно рекомендациям Комитета по патентованным лекарственным препаратам (Committee

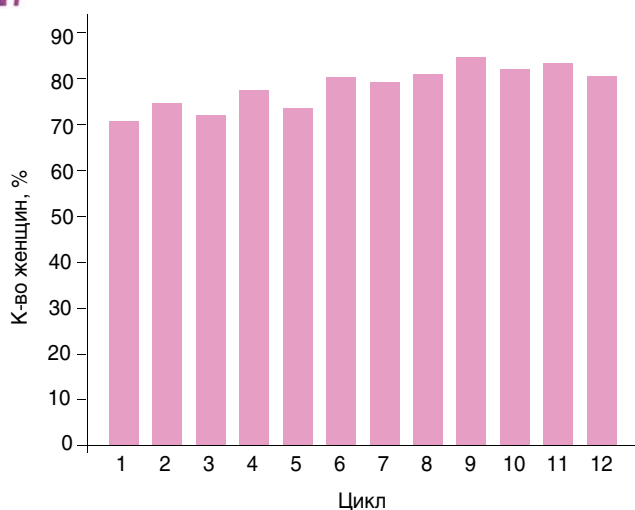


Рисунок. Количество (%) женщин без кровотечений на каждый цикл в течение исследования. Первичная группа

for Proprietary Medicinal Products, CPMP), верхний предел одностороннего 95% доверительного интервала (ДИ) в отношении развития данной патологии на фоне приема ЗГТ не должен превышать

2%. В данном исследовании, где у одной пациентки на фоне ЗГТ была отмечена простая гиперплазия без атипии, верхний предел 95% ДИ составил 1,7% для первичной группы и 1,9% для группы лиц, полностью закончивших лечение. Таким образом, это подтверждает хороший профиль безопасности используемой для ЗГТ комбинации 1 мг 17 β -эстрадиола и 5 мг дидрогестерона в отношении эндометрия. Постепенное снижение частоты кровотечений уже с первого цикла приема ЗГТ и достижение аменореи у 77-82% участниц в конце исследования свидетельствует о благоприятном влиянии назначаемой комбинации гормональных препаратов и на этот показатель.

По материалам Quereux C., Pornel B., Bergeron C., Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17 β -estradiol and 5 mg dydrogesterone (Femoston®-conti): Endometrial safety and bleeding profile // Maturitas 53 (2006) 299-305

Обзор подготовила Мария Арефьева

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА



**ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»
Кафедра акушерства и гинекологии № 2 ГУ «Крымский государственный
медицинский университет имени С.И. Георгиевского»**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в Международной конференции «**Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии**», которая состоится в г. Судаке **7-9 мая 2013 г.**

Конференция внесена в Реестр съездов, симпозиумов, научно-практических конференций и семинаров на 2013 г., утвержденный МЗ Украины.

Тематика основных научно-практических направлений конференции

1. Антенатальная охрана плода.
2. Современные подходы к диагностике и лечению осложнений беременности.
3. Проблемы бесплодия и применение современных вспомогательных репродуктивных технологий.
4. Диагностика и коррекция гормонально-зависимых заболеваний репродуктивной системы.
5. Вопросы детской гинекологии.
6. Современные проблемы неонатологии.
7. Инфекции в акушерстве, гинекологии, неонатологии.
8. Вопросы оперативной гинекологии.
9. Вопросы сексологии и сексопатологии.
10. Патология шейки матки.

Для участия в работе конференции необходимо заполнить регистрационную форму (заявку

на участие) и выслать до 15 апреля 2013 г. в адрес оргкомитета: 95033, АР Крым, г. Симферополь, ул. Луговая, 73, ТМО Симферопольского района, Кафедра акушерства и гинекологии № 2.

Материалы для публикации принимаются до 20 марта 2013 г. Статьи (тезисы) будут опубликованы в научно-практическом журнале «Таврический медико-биологический вестник».

Регистрационный взнос — 500 грн. В его стоимость входят: посещение научно-практических мероприятий конференции; кофе-брейки в ходе проведения пленарных и секционных заседаний; материально-техническое обеспечение заседаний; получение сертификата и папки участника с материалами конференции. При безналичной форме расчета оплата должна быть произведена до 25 апреля 2013 г.

Контакты:

- (0652) 690-474 (до 14:00) — оргкомитет;
- (050) 979-65-41 — Черипко Марина Владимировна;
- e-mail: prochan@mail.ru
- www.ac-gyn-sudak.com.ua

Оргкомитет



Профілактика розвитку та прогресування доброякісних дисгормональних дисплазій молочних залоз у жінок після завершення лактації



І.А. Жабченко, д.мед.н., завідувач відділення патології вагітності і пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»

Останніми роками в Україні серед жінок репродуктивного віку значно зросла частота фіброзно-кістозної хвороби молочних залоз (ФКХМЗ), яка може призводити до більш тяжкого захворювання — раку молочної залози (РМЗ). Існують літературні дані, згідно з якими РМЗ на фоні ФКХМЗ розвивається у 83% випадків. У 2,8% осіб з цією патологією РМЗ діагностується під час вагітності або в період лактації [3, 5, 12, 20].

Молочні залози (МЗ) — частина репродуктивної системи жінки. Вони є класичним органом-мішенню щодо дії принаймні 15 гормонів, серед яких найбільш значущими є статеві стероїди, пролактин, лютеїнізуючий гормон, соматотропний гормон, гормони щитовидної залози (тироксин, трийодтиронін), фолікулостимулюючий гормон, кортизол, інсулін, андрогени. МЗ у зв'язку з фізіологічними особливостями жіночого організму перебувають у стані змін процесів проліферації та інволюції відповідно до фаз менструального циклу (МЦ) та коливань концентрації статевих гормонів. Крім того, МЗ зазнають певних змін у різні вікові періоди, під час вагітності та лактації. Змінюються їх розміри та форма, співвідношення між залозистою, сполучною та жировою тканинами [5, 11, 12].

Якщо у здорових жінок період лактогенезу та лактопоезу вивчено достатньо, то у пацієнток з ФКХМЗ він майже не досліджувався. Саме під час періоду лактації відбуваються значні зміни в МЗ, тому від тривалості цього процесу залежить стан МЗ та репродуктивного здоров'я жінки у подальшому. Дослідженнями, проведеними в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», доведено, що у пацієнток з ФКХМЗ відмічаються ускладнення не тільки під час вагітності та пологів, а й в період лактогенезу та лактопоезу [15, 18]. Це обумовило актуальність вивчення проблеми становлення та перебігу лактації у породіль з ФКХМЗ і необхідність

вирішення питань раціонального підходу до грудного вигодовування та подовження терміну лактації для таких жінок.

Лактація — це нейрогормональний процес, у якому проявляється тісний зв'язок нейроендокринних і поведінкових механізмів. Водночас лактація є закономірним продовженням вагітності. У становленні цього процесу обов'язковими є маммогенез — розвиток МЗ, лактогенез — початок секреції молока після пологів, та лактопоез — підтримка лактаційної функції. Із лактопоезом тісно пов'язаний процес виведення молока — лактокінез. Синхронність цих процесів забезпечується нейроендокринною регуляцією.

Для початку лактації потрібна сумісна дія на МЗ естрогенів, прогестерону, плацентарного лактогену та високий рівень пролактину, що залежить від функціональної активності фетоплацентарного комплексу і гіпоталамо-гіпофізарної системи матері під час вагітності. Післяпологова лактація здійснюється рефлекторним шляхом через взаємодію нейроендокринних та поведінкових механізмів. Основними гормонами, що відповідають за становлення та підтримку лактації, є пролактин та окситоцин [12, 15].

Гормон пролактин разом з естрогенами та прогестероном суттєво впливає на формування та функціональну активність МЗ, забезпечує стимуляцію процесу лактації. Окрім цього, пролактин збільшує кількість рецепторів естрогенів у МЗ, підвищує їх чутливість до найактивнішої фракції естрогенів — естрадіолу, що у свою чергу може сприяти розвитку проліферативних процесів у тканинах залози. У більшості пацієнток розвиток та прогресування мастопатії відбувається саме на фоні гіперпролактинемії [4, 5, 10, 12].

Другим важливим нейрогуморальним механізмом лактопоезу є рефлекс виведення молока під впливом окситоцину. Окситоцин виробляється значно



швидше, ніж пролактин, і стимулює виведення молока з альвеол під час годування. Крім того, він сприяє активному скороченню матки після пологів, що у свою чергу запобігає розвитку післяпологових ускладнень (кровотечі, субінволюції матки, ендометріозу, маститу).

Інтенсивність смоктального рефлексу у дитини є найбільш вираженою в першу годину після пологів, тому прикладання новонародженого до грудей у цей час позитивно впливає на становлення лактації.

Грудне вигодовування впродовж 6-9 міс сприяє не тільки кращому перебігу післяпологового періоду, але й профілактиці мастопатій, пухлин МЗ, онкологічних захворювань матки та яєчників у майбутньому.

Існує низка чинників, пов'язаних зі здоров'ям вагітної і породіллі, які можуть становити певні перешкоди успішному грудному вигодовуванню. Основою порушень лактації, зокрема гіпогалакції, у цих жінок є поєднання факторів ризику на етапі маммогенезу (плацентарна дисфункція) і лактогенезу (пізніше прикладання дитини до грудей).

Секреторна функція МЗ в період лактації тісно пов'язана з активністю плацентарної системи під час вагітності: при тих чи інших захворюваннях змінюється функціональна активність плацентарного комплексу і порушується цілісність системи мати-плацента-плід. Вагітні зі зниженою функцією плацентарного комплексу належать до групи високого ризику розвитку гіпогалакції. Як відомо, у 30,0% вагітних з ФКХМЗ мають місце ознаки плацентарної дисфункції. Крім того, порушення лактації у жінок часто пов'язані з пізнім прикладанням новонародженого до грудей у зв'язку з підвищенням частоти кесаревого розтину, патологічних пологів та порушеннями психоемоційного стану породілей. Недостатня секреція молока у жінок після операції кесарева розтину пов'язана з підвищеною крововтратою, напруженням пристосувальних реакцій для підтримки гомеостазу, низьким рівнем пролактину в крові в період лактогенезу [15].

Становлення повноцінної лактації тісно пов'язане з інволюцією статевих органів породілей. Швидкість процесів інволюції матки залежить від багатьох причин, а саме: індивідуальних особливостей організму жінки, перенесених оперативних втручань, тривалості пологів, ендокринних впливів, тривалості годування груддю, маси тіла плода, харчування тощо.

Незбалансоване, хаотичне, надмірне або недостатнє вживання їжі під час вагітності призводить до порушень травної системи та загострення хронічних захворювань шлунково-кишкового тракту. Сучасні продукти харчування, які вживають вагітні та породіллі, проходять термічну обробку при високій температурі, містять у своєму складі багато шкідливих речовин (барвники, згущувачі, стабілізатори, емульгатори, модифікований крохмаль, соя), мають тривалий термін зберігання у вакуумних упаковках. Досить часто з метою економії перевага надається дешевим неякісним продуктам. Усе це негативно відображається на стані здоров'я сучасної жінки.

Відомо також, що до підвищення ризику розвитку захворювань МЗ та гіпогалакції призводять несприятливі фактори навколишнього середовища. Існують достовірні дані, що захворювання МЗ зустрічаються у 2-2,5 разу частіше у жительок міста, ніж у жінок, які проживають у сільській місцевості [5, 12].

Період лактації у пацієток з ФКХМЗ проходить не тільки з істотними порушеннями в тканинах МЗ, а й зі значними змінами в гормональному балансі, психоемоційному та мікробіологічному статусі.

Результати проведених комплексних досліджень за 2010-2012 рр. в ДУ «ІПАГ НАМН України» свідчать про те, що породіллі з ФКХМЗ потребують уваги лікарів не тільки під час вагітності, а й у період лактації та після її завершення [14, 15, 18].

Одержані нами дані щодо гормонального забезпечення жінок із ФКХМЗ свідчать про стан гіперестрогенії через 6 та 9 міс після пологів та підвищення концентрації пролактину в крові в перший період спостереження. Такі зміни одночасно з тенденцією до зниження рівня прогестерону в грудному молоці через 9 міс після пологів та зростання вмісту пролактину через 6 міс після пологів свідчать про наявність гормонального дисбалансу в обстежених пацієток з ФКХМЗ. Виявлені гормональні порушення можуть сприяти прогресуванню ФКХМЗ у цього контингенту хворих та розвитку гіпогалакції з її негативними наслідками як для матері, так і для дитини.

На основі результатів проведених досліджень розроблено комплекси організаційних та лікувально-профілактичних заходів для осіб з ФКХМЗ, спрямованих на запобігання ускладненням під час вагітності, пролонгування лактації у них як методу профілактики подальшого прогресування проліферативних процесів у МЗ, а також на профілактику і лікування ФКХМЗ після завершення лактації [15, 18].

Оскільки комплекси організаційних та лікувально-профілактичних заходів для пацієток з ФКХМЗ під час вагітності та лактації вже достатньо висвітлені нами в попередніх публікаціях [14, 18], слід більш детально зупинитися на заходах щодо профілактики прогресування вже існуючих змін у МЗ після завершення лактації та запобігання виникненню дисгормональних дисплазій МЗ (ДДМЗ) у здорових жінок з коротким (менше 3 міс) періодом лактації. Реалізація такого підходу сприятиме своєчасному виявленню, лікуванню та запобіганню розвитку як доброякісних, так і злоякісних пухлин МЗ, що є дуже актуальною проблемою у нашій країні.

За останнє десятиріччя спостерігається підвищення частоти доброякісних захворювань МЗ з одночасним помолодшенням контингенту хворих [5, 12, 18]. Іноді першим сигналом про порушення у цій сфері виступає болючість МЗ — мастодинія, яка може бути як циклічною, тобто залежати від фаз МЦ, так і нециклічною, що супроводжує інші захворювання. Циклічна форма мастодинії тісно пов'язана з гормональним балансом жінки та з'являється при виникненні абсолютної або відносної гіперестрогенії у другу фазу МЦ за рахунок збільшення кількості



електролітів (натрію) у клітині, які, утримуючи молекули води, сприяють формуванню набряків тканин та появі болю [9, 13, 17]. Досить часто цей симптом спостерігається у жінок з недостатністю лютеїнової фази та проблемою неплідності. На фоні дифузної доброякісної дисплазії МЗ (мастопатії) циклічна мастодія зустрічається у 40-50% пацієнток. Часто вона є одним із перших проявів дифузної мастопатії та зникає, коли захворювання набуває більш вираженої форми (перехід у кістозно-вузлову форму) [5, 17].

Характерною рисою МЗ є складність чіткої диференціації фізіологічних та патологічних змін. Переусім, це пов'язано з тим, що цей орган ніколи не перебуває у стані морфофункціональної стабільності. Це обумовлено високою чутливістю МЗ до гормональних чинників, а також впливом на їх структуру як генітальної, так і екстрагенітальної (соматичної та ендокринної) патології та, особливо, психоемоційного статусу пацієнтки [5, 10-12]. Вагітність і лактація – це також динамічні процеси, під час яких відбуваються постійні гормональні зміни відповідно до строку гестації та потреб організму жінки, плода та новонародженого. **За наявності вищезазначених чинників ризику та дисбалансу у співвідношенні естрогени/прогестерон у пацієнток можуть посилюватися патологічні зміни в МЗ на фоні фізіологічної проліферації при підготовці до лактогенезу та лактопоезу, а при нетривалому періоді грудного вигодовування – і після завершення лактації.** У тканинах МЗ постійно присутня певна концентрація прогестерону та естрадіолу, що чинять свій вплив за рахунок взаємодії з відповідними рецепторами. Слід зазначити, що рівень прогестерону в МЗ у 2-10 разів вищий, ніж у плазмі крові [5, 12].

Досить часто саме виражена мастодія змушує жінку звернутися до акушера-гінеколога. Особливо вираженою мастодією є при дифузній формі мастопатії впродовж другої фази МЦ, а також у I та II триместрах вагітності та може супроводжуватися зниженням якості життя жінок, що потребує медикаментозного втручання. Саме з цих міркувань важливим для пацієнток з мастодією на фоні ДДМЗ є зменшення кількості пероральних та парентеральних лікарських засобів без зниження якості лікування. У такому випадку обґрунтованим є використання трансдермальної форми введення гормону прогестерону у вигляді 1% гелю (прожестожель). Ця форма дає змогу досягти високих концентрацій прогестерону саме в тканинах МЗ та зменшити больовий синдром і набряк у них без впливу на матку та шлунково-кишковий тракт [1, 6, 16, 21].

Одним із загальновизнаних чинників ризику розвитку патології МЗ як гормонозалежних процесів є порушення функції печінки та жовчовивідних шляхів, оскільки синтез та обмін стероїдних гормонів відбувається саме за участю цих органів. При дисгормональних процесах МЗ ці порушення зустрічаються у 50-70% хворих [5]. Печінка має важливе значення як регулятор різноманітних процесів, що

пов'язані з обміном стероїдів, синтезом холестерину та гормонозв'язуючих білків крові, механізмами інактивації та виведення із жовчю естрогенів (у вигляді ефірів із сірчаною та глюкуроною кислотою) та прогестерону (шляхом трансформації останнього у неактивний прегнандіол) [19]. Хронічна дисфункція печінки посилює місцеві тканинні розлади в МЗ, а також призводить до поглиблення вже існуючого гормонального дисбалансу. Визнано патологічний вплив гіпертригліцеридемії, гіперхолестеринемії, підвищення рівня ліпопротеїнів дуже низької щільності з одночасним зниженням концентрації ліпопротеїнів високої щільності в крові на стан МЗ та процеси канцерогенезу [19]. Водночас у розвитку ФКХМЗ значна роль відводиться дисфункції кишечника (хронічні закрепи, порушення мікрофлори, нестача клітковини в споживаних харчових продуктах). При цьому можлива реабсорбція з кишечника естрогенів, які вже були виведені з жовчю [5].

Враховуючи комплексний взаємний вплив змін гормонального статусу у жінок з ФКХМЗ та порушень в роботі шлунково-кишкового тракту і печінки з наступним розвитком негативних наслідків щодо перебігу основного захворювання та загального стану пацієнток, виникає необхідність в розробці лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію гормонального фону, нормалізацію функцій органів шлунково-кишкового тракту та покращення якості життя хворих з мастодією на фоні доброякісних дисгормональних захворювань МЗ після завершення лактації.

Запобігти основним негативним наслідкам раннього завершення лактації у жінок, у яких зберігаються ознаки ДДМЗ, можливо за допомогою призначення їм у цей період фітопрепарату мастодіон, основу якого становить прутняк звичайний (*Vitex agnus castus*).

Препарат позитивно впливає на гормональний фон жінки двома основними шляхами:

- виражений допамінергічний вплив на лактотрофні клітини гіпофіза забезпечує нормалізацію вмісту пролактину в крові на фоні помірної гіперпролактинемії (не більше 1000 мМО/мл у двох окремо взятих пробах);
- екстракт плодів *Vitex agnus castus* нормалізує концентрацію прогестерону при його дефіциті (недостатність лютеїнової фази МЦ, ДДМЗ, лейоміома матки тощо), тим самим корегуючи гормональний дисбаланс у вигляді відносної або абсолютної гіперестрогенії [11].

Згідно з результатами останніх мультицентрових досліджень, після терапії мастодіоном впродовж 3 міс значно зменшувались явища циклічної масталгії, відновлювався нормальний МЦ, знижувався рівень пролактину в крові [11, 12]. Саме такий позитивний вплив препарату дає підстави рекомендувати його до застосування протягом тривалого часу жінкам з ДДМЗ після завершення лактації, особливо при її нетривалому перебігу, за наявності гіпогалакції та у випадках, коли навіть грудне



вигодовування дитини до 9-12 міс і довше не сприяло істотному зменшенню об'ємних утворень у МЗ.

На фоні прийому мастодинону відбувається нормалізація гормонального балансу в організмі жінки, що є гарантією профілактики прогресування проліферативних процесів у МЗ, мастодинії та, як наслідок, покращення якості життя [2, 8, 9, 11].

Ще одним важливим аспектом для профілактики прогресування ДДМЗ та інших дисгормональних процесів в жіночому організмі після завершення лактації є запобігання небажаній вагітності. Застосування з цією метою сучасних адекватних гормональних контрацептивів може суттєво допомогти у вирішенні цього завдання.

Так, враховуючи необхідність мінімізації естрогенних впливів на організм жінок з доброякісними утвореннями органів репродуктивної системи (ДДМЗ, лейоміома матки), їм можна рекомендувати як з контрацептивною, так водночас і з протективною метою дезогестреловмісний препарат Лактинет (75 мкг). Він активно пригнічує овуляцію (на відміну від попередньої генерації міні-пілі) та сприяє згущенню цервікального слизу. Ще одним важливим для пацієнток із ДДМЗ ефектів Лактинету є зниження рівня естрадіолу в крові до величини, характерної для ранньої фолікулінової фази, що сприяє профілактиці проліферативних процесів у клітинах МЗ та тривалій лактації. Індекс Перля для Лактинету становить 0,4, що відповідає необхідним для контрацептиву вимогам. Перевагами даного препарату також є його мінімальний андрогенний ефект та значна спорідненість до прогестеронових рецепторів. Біодоступність дезогестрелу становить 80% завдяки повільному метаболізму в печінці з наступним перетворенням його на активний метаболіт 3-кетодезогестрел, результатом чого є поступове зниження рівня естрогенів у плазмі крові. Препарат також має незначні антиестрогенні властивості.

Усе вищезазначене дає змогу рекомендувати Лактинет пацієнткам з доброякісними дисплазіями МЗ в період лактації та після її завершення, що забезпечить надійну контрацепцію водночас із позитивним впливом на клітини МЗ.

Окремо слід зазначити, що негативні наслідки не тривалої лактації можуть проявитися і у здорових жінок у вигляді розвитку ознак ДДМЗ. Тому цим пацієнткам із профілактичною та контрацептивною метою слід також рекомендувати засоби гормональної контрацепції. Серед них у даній ситуації найбільш прийнятним є Ліндинет 20, що містить мінімальну кількість естрогенів (етинілестрадіолу 20 мкг) та сучасний прогестин (гестодену 75 мкг), властивості якого на сучасному етапі добре вивчені. До переваг препарату слід віднести його високий антиовуляторний індекс, антимінералокортикоїдний ефект, відсутність впливу на активність α - та β -естрогенних рецепторів. Саме завдяки гестодену препарат чинить антипроліферативну дію, дає змогу запобігти виникненню ДДМЗ та знизити ризик розвитку РМЗ на 52% [7, 10, 12]. Його застосування також є доцільним

у жінок із дифузною формою ФКХМЗ. На фоні прийому Ліндинету 20 у них слід очікувати гальмування подальших проліферативних змін у тканинах МЗ і запобігання переходу до наступних стадій захворювання з утворенням кіст та вузлів.

Використання зазначених медикаментозних засобів в осіб із ДДМЗ можливе лише при індивідуалізованому підході до кожної пацієнтки після проведення повного клініко-лабораторного та інструментального обстеження та консультації маммолога. З такими жінками слід проводити роз'яснювальну роботу щодо необхідності дотримання принципів здорового способу життя, харчування, регулярного обстеження в акушера-гінеколога та маммолога, проведення УЗД та маммографічного обстеження, навчання їх методиці самообстеження МЗ. Тільки за допомогою комплексного підходу можна не допустити прогресування ДДМЗ у таких пацієнток, а також забезпечити профілактику ФКХМЗ у здорових жінок.

Список використаної літератури

1. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфо-функциональное состояние молочных желез / Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин И.Б. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – Вып. 2, Т. XLIX. – С. 75-82.
2. Волошина Н., Пашенко С., Кебало Д., Макарова Ж. Негормональная терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (27). – С. 127-130.
3. Жабченко И.А. Рак молочной железы, ассоциированный с беременностью // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2012. – № 4 (22). – С. 119-129.
4. Занина Н.В. Влияние исходной гиперпролактинемии на акушерские и перинатальные исходы родоразрешения // Репрод. здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 106-108.
5. Зотов А.С., Белик Е.О. Мастопатии и рак молочной железы. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 112 с.
6. Кира Е.Ф., Бескровный С.В., Ильин А.Б. и др. Влияние препаратов гестагенового ряда на морфофункциональное состояние молочных желез // Журнал акушерских и женских болезней. – 2002. – № 2. – С. 75-84.
7. Коган И.Ю. Фиброзно-кистозные изменения молочных желез (мастопатия) и гормональная контрацепция // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 35-40.
8. Кузмина С., Алибахшова Ф., Ипен С. Опыт использования фитопрепаратов при патологии молочных желез у женщин с бесплодием // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 2 (31). – С. 109-110.
9. Ласачко С.А., Квашенко В.П., Яшина Е.Г. Диагностика и возможности терапии мастодинии в практике акушера-гинеколога // Новости фармации и медицины. – 2007. – № 3 (207). – С. 8.
10. Луценко Н.С. Мастопатия: проблемы и решения // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 55-58.
11. Молочные железы и гинекологические болезни: от общности патогенетических воззрений к практическим решениям (методическое письмо) / Радзинский В.Е., Ордиянц И.М., Масленникова М.Н., Павлова Е.А. – М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2012. – 16 с.
12. Радзинский В.Е. Молочные железы и гинекологические болезни: М., «Медиабюро Статус презенс», 2010. – 304с.
13. Силин В.А., Руднева Т.В. Лечение больных с фиброзно-кистозной мастопатией, сопровождающейся болевым синдромом // Жіночий лікар. – 2007. – № 6. – С. 31-33.
14. Спосіб профілактики ускладнень в післяпологовому періоді у жінок з фіброзно-кистозною хворобою молочних залоз / Жабченко І.А., Буткова О.І., Хомінська З.Б. та ін. // Патент на корисну модель № 75384 від 26.11.2012. Бюл. № 22. – 4 с.
15. Стан лактогенезу та лактопоезу у жінок з фіброзно-кистозною хворобою молочних залоз / Жабченко І.А., Хомінська З.Б., Шекера І.О. та ін. // Матеріали XIV Конгресу СФУЛТ, 04-06 жовтня 2012 р. – С. 84-85.
16. Тарутинов В.И., Лигирда О.Ф. Возможности применения препарата «Прожестожель 1%» при лечении дисгормональной гиперплазии молочных желез с масталгией // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2001. – № 5-6 (15). – С. 54-56.
17. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П., Ефименко О.А., Косей Н.В. Мастодиния в структуре предменструальных нарушений // Здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 116-118.
18. Фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз і вагітність (методичні рекомендації) / Під ред. д.мед.н. Жабченко І.А. – К., 2010. – 20 с.
19. Хаецкий И.К., Корицкая Л.Н. Ретиноиды, гепатобилиарные нарушения и опухоли молочной железы // Doctor. – 2003. – № 4. – С. 53-55.
20. Porter P. «Европеизация» риска развития рака молочной железы // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3 (12). – С. 70-71.
21. Schindler A.E. Dydrogesterone and other progestins in benign breast disease: an overview // Arch. Gynecol. Obstet. – 2010. – № 11. – P.486-490.

①



Вульвовагинальный кандидоз и гормональная контрацепция

М.В. Майоров, С.И. Жученко, заведующий женской консультацией Харьковской городской поликлиники № 5; О.Л. Черняк, к.мед.н., кафедра перинатологии и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК), банально именуемый в быту молочницей, является весьма распространенной патологией и встречается у подавляющего большинства прекрасной половины человеческого рода — от детского до весьма преклонного возраста. Так, по данным ряда авторов, около 75% женщин в течение жизни перенесли минимум один эпизод ВВК, а у половины из них заболевание часто рецидивирует, нарушая не только качество жизни, но и состояние здоровья. Наблюдаемый в последнее время рост заболеваемости, во многом связанный с рядом различных внешних факторов, позволяет отнести ВВК к так называемым болезням цивилизации. Возбудителями этого заболевания чаще всего являются *Candida albicans*.

В последнее время значительно выросла (до 35–65%) частота выявления видов грибов *Candida non albicans*, таких как *Candida parapsilosis* (20–40% от общего количества *Candida spp.*), *Candida tropicalis* (10–30%), *Candida krusei* (10–35%) *Candida glabrata* (5–40%) и др.

— Какие симптомы и клинические проявления характерны для ВВК?

Клинические проявления ВВК общеизвестны: бели и зуд, нередко дизурические расстройства. Бели могут быть жидкими, обильными, с примесью творожистых хлопчатых включений, густыми, мажеподобными, желтого и зеленовато-белого цвета. Обычно отмечается зависимость между степенью распространенности процесса и количеством выделений из влагалища. Весьма частым симптомом является зуд (особенно сильный при наличии вульвита), постоянный или беспокоящий во второй половине дня, вечером или ночью, усиливающийся после физической нагрузки и во время менструации.

Характерными признаками ВВК являются сероватобелые налеты на слизистой оболочке влагалища и шейки матки. Воспалительные изменения локализуются и в области наружных гениталий, а также отмечается поражение крупных складок кожи (бедр и перианальная область). Выделяют следующие варианты клинического течения ВВК: бессимптомное носительство грибов рода *Candida*, истинный кандидоз, рецидивы ВВК.

— Кто входит в группу риска по развитию ВВК?

Группами риска по возникновению ВВК являются больные с заболеваниями крови (например различ-

ные анемии), эндокринными нарушениями (сахарный диабет, гипо- и гипертиреоз), туберкулезом, гнойно-воспалительными процессами различной локализации, получающие антибиотики на протяжении длительного периода времени, гормональные препараты, иммунодепрессанты, лучевую терапию. К группе риска также относят работниц предприятий по переработке фруктов, овощей, по производству кондитерских изделий, антибиотиков, белково-витаминных концентратов и других биологически активных веществ, а также медицинских работников.

— Что может провоцировать ВВК?

Провоцирующими факторами развития ВВК могут быть: антибиотикотерапия, применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) длительно или с высоким содержанием эстрогенов, вагинальные спринцевания и применение спермицидов, неконтролируемые нарушения углеводного обмена, острая респираторная инфекция, различные гинекологические манипуляции (введение внутриматочной спирали, гистеросальпингография и др.), беременность.

Очевидным фактом является значительно более высокая (в 2–3 раза) заболеваемость ВВК у беременных, обусловленная сдвигом pH вагинального содержимого в кислую сторону. Это объясняется гормональной перестройкой организма, вызывающей изменения состояния местного иммунитета и активности лейкоцитов.

— Каковы особенности ВВК на современном этапе?

Особенностями ВВК на современном этапе является его способность к распространению, хроническому и рецидивирующему течению, частому развитию резистентности ко многим лекарственным препаратам. По мнению Т.Ф. Татарчук и соавт. (2003), нарушения нормальной функции нейроэндокринной и иммунной систем могут обуславливать возникновение хронического рецидивирующего ВВК; в то же время расстройства функционирования этих систем могут развиваться на фоне хронической кандидозной инфекции. Таким образом, нарушения иммунного статуса являются основой, на которой развивается хронический кандидоз, который в свою очередь вызывает дальнейшие расстройства иммунной системы и нейроэндокринной регуляции, описанные как синдром кандидозной полиэндокринопатии. У 75% женщин с хроническим



рецидивующим ВВК выявлены патологические состояния, связанные с дисфункцией яичников. Наличие хронического рецидивирующего ВВК является фактором высокого риска развития предменструального синдрома (ПМС). Системное лечение кандидоза способствует положительной динамике клинических проявлений ПМС.

— Как предупредить обострение ВВК на фоне приема КОК?

Некоторые женщины, когда-либо перенесшие ВВК или страдающие рецидивирующей его формой, при назначении им КОК высказывают достаточно обоснованные опасения возможного рецидива заболевания. Хотя современные гормональные контрацептивы содержат достаточно низкие дозы эстрогенов, нередко возможно повышение риска развития ВВК за счет насыщения гликогеном тканей наружных гениталий, изменения pH и количества рецепторов к кандидам. Поэтому с целью профилактики рецидивов кандидоза у женщин с хроническим ВВК, при решении ими использовать метод гормональной контрацепции, нами предложено применение итраконазола (Фунита) по 100 мг в первый день цикла в течение 3-6 менструальных циклов. В этот период и в течение ближайших месяцев после окончания приема препарата не отмечалось рецидивов ВВК.

Фунит — один из наиболее эффективных современных препаратов для системной терапии ВВК. Это синтетическое противогрибковое средство, производное триазола, активное в отношении широкого спектра возбудителей. Мы остановили свой выбор именно на итраконазоле, руководствуясь данными оценки чув-

ствительности 47 штаммов различных видов *Candida* к наиболее часто используемым для лечения вагинального кандидоза противогрибковым средствам (табл.).

Таблица. Активность некоторых антимикотиков в отношении 47 видов грибов *Candida* (по материалам «Залаин» — монография для специалистов)

Препарат МИК* (мкг/мл)	<i>C. albicans</i> (19)	<i>C. tropicalis</i> (11)	<i>C. krusei</i> (5)	<i>C. glabrata</i> (6)	<i>C. parapsilosis</i> (6)
Sertaconazole	0,08	1,30	0,20	0,25	0,17
Fluconazole	2,30	36,70	27,80	32,00	5,00
Ketoconazole	0,06	0,80	0,20	2,00	0,03
Econazole	0,06	1,10	0,20	0,06	0,22
Clotrimazole	0,04	0,56	0,06	0,25	0,04
Itraconazole	0,06	13,80	0,06	16,00	0,03

* Минимальная ингибирующая концентрация.

Данная методика использована у пациенток, применявших различные КОК (монофазные и трехфазные) как с контрацептивной, так и с лечебной целью (нарушения овариально-менструального цикла, эндометриоз, синдром поликистоза яичников и др.).

Наши наблюдения показали отсутствие каких-либо существенных побочных явлений при приеме Фунита в сочетании с препаратами КОК. Это позволяет рекомендовать данную схему для профилактики этого заболевания у женщин, использующих пероральные гормональные контрацептивы, особенно, имевших в анамнезе эпизоды ВВК.

Список литературы в количестве 15 источников находится на сайте журнала: www.mazg.com.ua ⁽¹⁾

ФУНИТ

Итраконазол 100 мг, 4; 15; 30 капсул микропелет



**ДЛЯ ЛІКУВАННЯ
вагінального кандидозу
на тлі мікст-інфекції**

**Якість препарату
підтверджена сертифікатом
біоеквівалентності у 2006 році**

За додатковою інформацією звертайтеся в Представництво «Нобель Ілач»
Україна, 04074, м. Київ, вул. Автозаводська, 2, 2 корпус, 8 поверх
Тел./факс: +38 (044) 586-20-64, /-65, www.nobel.com.ua

Фунит. Склад: Ітраконазол 100 мг. Фармакологічна група: Противогрибкові засоби для системного застосування. Посібні тривалі: Показання, Механізм дії, спосіб застосування, Побічні ефекти, Протиприборні засоби, Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників. З боку травного тракту: диспепсія, нудота, біль у животі, діарея, блювання, діарея, диспепсія, запор. Повна інформація міститься у інструкції по медичному застосуванню. Інформація для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників

* Інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я № 98-2011
РП. МОЗ України № UA/5014/01/01 від 18.08.06





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

— 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 диеногестом (2 мг) и этинилэстрадиолом (30 мкг) стал доступнее — это Силуэт.

— Предлагается Силуэт!

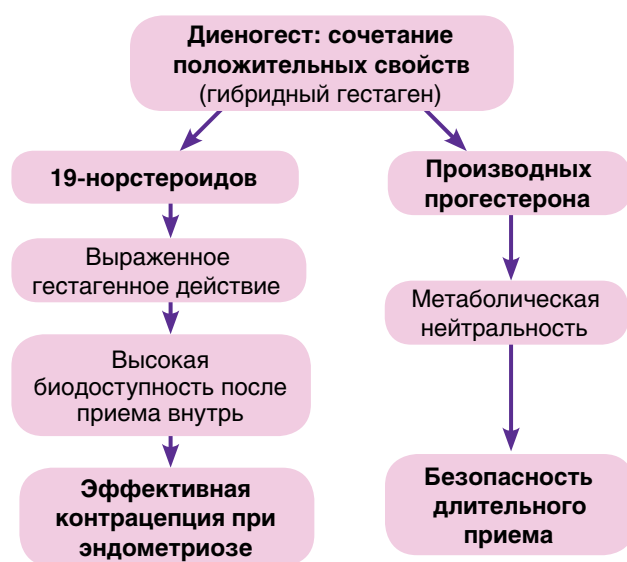
Новый КОК от компании «Рихтер Геден» с инновационным гибридным прогестином диеногестом (2 мг) и низкой дозой этинилэстрадиола (30 мкг). Такая комбинация дает возможность сохранить положительные свойства как 19-норстероидов (высокая биодоступность после приема внутрь, короткий период полувыведения из плазмы, хороший контроль цикла, выраженное гестагенное действие на эндометрий), так и производных прогестерона (слабое антигонадотропное действие и ингибирование овуляции, отсутствие андрогенной активности, антиандрогенный эффект, метаболическая нейтральность) (схема).

Этинилэстрадиол (30 мкг) в составе препарата Силуэт обеспечивает хороший контроль цикла в случаях, когда необходимо длительное лечебное воздействие.

— Кому можно рекомендовать КОК Силуэт?

Силуэт — это прежде всего контрацепция для женщин с эндометриозом. Основанием для использования диеногеста в терапии эндометриоза стали экспериментальные данные, позволившие определить механизм действия диеногеста не только как прогестагенный, но и как специфический антипролиферативный (нормализация внутри-

Схема. Контрацептивный, лечебный и профилактический эффект диеногеста



клеточных сигнальных систем и коррекция иммунных нарушений) (Katsuki Y., Takano Y., Futamura Y., Shibutani Y., 1998).

Преимущества терапии КОК с диеногестом таковы:

- лечение эндометриоза с применением препаратов, содержащих диеногест, сравнимо по эффективности с использованием даназола или агонистов гонадотропин-рилизинг гормонов;
- с точки зрения переносимости терапии, возникновения побочных эффектов, КОК с диеногестом в определенной степени имеют явные преимущества (Moore C., Kohler G., Muller A., 1999).

По словам Джейн Фонды, истинная красота женщины — в здоровье, в умении быть энергичной. Согласно этому принципу создан новый метод контрацепции для женщин с эндометриозом — КОК Силуэт — «Двигайся Forever», или «Никогда не останавливайся».

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

Перед назначением препарата Силуэт внимательно ознакомьтесь с инструкцией по применению (регистрационное удостоверение UA/12532/01/01).

①

NB! Силуэт — это доступный КОК от компании «Рихтер Геден».
Спрашивайте Силуэт в аптеках с марта 2013 г.!



Гормональная контрацепция и костная ткань

Н.В. Григорьева, д.мед.н., главный научный сотрудник отдела клинической физиологии и патологии опорно-двигательного аппарата ГУ «Институт геронтологии НАМН Украины»
Украинский научно-медицинский центр проблем остеопороза, Киев



Гормональная контрацепция является высокоэффективным и широкодоступным методом предупреждения беременности путем применения синтетических аналогов женских половых гормонов. Кроме того, в настоящее время гормональные контрацептивы (ГК) широко используют для лечения многих заболеваний, связанных с нарушениями синтеза и метаболизма половых гормонов. Надежность и безопасность их применения остаются наиболее важными задачами для современной гинекологии (Wiegatz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011) [100].

В последнее время ведутся активные дискуссии по поводу возможного влияния ГК на состояние показателей костной ткани. С одной стороны, данные о существующих положительных эффектах заместительной эстроген-гестагенной терапии в отношении предупреждения потери костной ткани и лечения постменопаузального остеопороза можно экстраполировать на применение ГК, рассматривая их роль в поддержании и улучшении структурно-функционального состояния костной ткани. С другой стороны, имеются сведения о том, что некоторые ГК могут оказывать отрицательное воздействие на темпы ее потери, особенно у женщин в пре- и перименопаузальном периодах.

Целью настоящей статьи является анализ существующих данных относительно влияния ГК различных групп на структурно-функциональное состояние костной ткани у пациенток в репродуктивном и перименопаузальном периодах, а также при нарушениях оварио-менструального цикла.

Классификация ГК и механизмы их действия

В настоящее время существуют две формы гормональной контрацепции: оральная (таблетированная) и парентеральная (имплантаты, инъекции, внутриматочные гормональные системы и влагалищные кольца) (Kuhl H., 2005; Guilbert E., Black A., Dunn S. et al., 2008; Wiegatz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011).

Оральные контрацептивы (ОК) появились в начале 60-х годов прошлого века и до сих пор остаются одним из самых надежных и удобных методов предупреждения беременности. Согласно информации ВОЗ, в настоящее время около 100 млн женщин принимают ОК [100]. По статистическим данным Canadian National Health Population Survey, 18% канадских женщин в возрасте 15-49 лет используют именно ОК (Wilkins K. et al., 2001).

Эстрогенным компонентом ОК является этинилэстрадиол (ЭЭ), гестагенным — различные синтетические гестагены (прогестины). Парентеральные формы ГК содержат либо только гестагенный компонент, либо комбинацию эстрогенов и прогестагенов (влагалищные кольца). Преимущество в использовании имеют комбинированные (эстроген-гестагенные) ОК (КОК), хотя в настоящее время существуют возрастные и этнические особенности применения различных методов контрацепции (Wiegatz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y. et al., 2011).

В зависимости от схемы комбинации эстрогена и гестагена выделяют следующие группы КОК:

- монофазные, содержащие неизменную дозу эстрогена и гестагена в каждой таблетке;
- двухфазные, в которых содержание эстрогена одинаково, а гестагена — варьирует (сначала минимальное, затем более высокое);
- трехфазные КОК с дозой гормонов в таблетке, меняющейся согласно фазам менструального цикла (МЦ) (первые таблетки содержат низкие дозы эстрогена и гестагена, в следующих они повышаются, а в последних — доза эстрогена возвращается к минимальной, а гестагена повышается еще больше) (Rimsza M.E., 2003) (табл. 1).

С клинической точки зрения также важно деление КОК на группы в зависимости от дозы ЭЭ. Так, выделяют высокодозированные КОК, содержащие 50 мкг/сут ЭЭ; низкодозированные (≤ 35 мкг/сут ЭЭ) и микродозированные (15-20 мкг/сут ЭЭ). КОК, в



Таблица 1. Классификация ГК

Комбинированные эстроген-гестагенные контрацептивы	Гестагенные контрацептивы
Оральные: • монофазные (логест, марвелон, мерсилон, микрогинон, минизистон, диане-35, жанин, силест, ярина); • двухфазные (антеовин, депозистон, секвостат, фемоден); • трехфазные (триквилар, тризистон, три-мерси) Парентеральные: • влагалищные кольца (новаринг); • пластыри (орто евра)	Оральные (мини-пили): континуин, микролют, микронор, оврет, фемулен, чарозетта, эксклютон Парентеральные: • имплантаты (норплант); • инъекции: депо-медроксипрогестерона ацетат (ДМПА) (депо-провера), норэтистерона энантат (НЭТ-ЭН); • внутриматочная гормональная система (мирена); • влагалищные кольца (содержащие левоноргестрел, норэтиндрон или прогестерон)

состав которых входит > 50 мкг/сут ЭЭ, в настоящее время не используют. Высокодозированные КОК (антеовин, овидон, нон-овлон и др.) не следует применять длительно, их назначают с лечебной целью при необходимости повышения дозы эстрогенов. Для гормональной контрацепции в настоящее время используют низко- (диане-35, жанин, минизистон, марвелон, триквилар, тризистон, три-мерси, фемоден, ярина, белара и др.) и микродозированные (логест, мирель, мерсилон, новинет и др.) КОК. В последние десятилетия в развитии гормональной контрацепции наблюдается тенденция к снижению дозы эстрогенов и созданию селективных прогестинов.

ЭЭ является синтетическим стероидным эстрогеном, в молекуле которого этинильная группа замедляет его биологическое разрушение ферментами и усиливает связывание с эстрогенными рецепторами, поэтому он обладает более сильными эстрогенными свойствами по сравнению с природным эстрадиолом. Ранее в США широко применяли местранол, однако в настоящее время его почти не используют.

Гестагенный компонент КОК составляют синтетические прогестины, которые подразделяют на производные прогестерона и нортестостерона (табл. 2). Синтетические гестагены оказывают гестагенное и антиэстрогенное действие, необходимое для обеспечения их контрацептивного эффекта. Между тем некоторые из них также обладают андрогенным, минерало- и глюкокортикоидным действием. Для некоторых прогестинов характерны «антигормональные» (антиандрогенное и антиминералокортикоидное) свойства.

В группу производных 19-нортестостерона входят активные гестагены, обладающие остаточным

андрогенным эффектом. Первое поколение — это наиболее старые гестагены (норэтистерон, этинодиола ацетат, линестренол) с относительно высокой андрогенной активностью. В настоящее время они не входят в состав новых КОК. Гестагены второго поколения (норгестрел, левоноргестрел) имеют выраженную гестагенную активность и менее выраженные андрогенные свойства по сравнению с прогестинами первого поколения. Гестагены третьего поколения (гестоден, дезогестрел, норгестимат) обладают высокой гестагенной активностью и минимальным (клинически незначимым) андрогенным эффектом, поэтому именно эти гестагены широко используют в современных контрацептивах.

Производные прогестерона более разнообразны по своим фармакологическим свойствам. Среди них есть гестагены как с сильным (ципротерон) и слабым (хлормадион) антиандрогенным, так и со слабым андрогенным действием (медроксипрогестерон). В настоящее время синтезировано много различных гестагенов — производных прогестерона, однако большинство из них с целью контрацепции не используют, поскольку они не подавляют овуляцию в клинически приемлемых низких дозах. Кроме того, некоторые производные прогестерона (медроксипрогестерона ацетат, мегестрол и др.) при приеме внутрь не обеспечивают контрацептивного эффекта. Это связано с тем, что их разрушает желудочный сок, поэтому они используются в основном для инъекционной контрацепции.

Производное спиронолактона дроспиренон обладает выраженным гестагенным и антиминералокортикоидным, а также слабым антиандрогенным эффектом.

Таблица 2. Классификация гестагенов, входящих в состав КОК

Химическая структура	Прогестины
Производные прогестерона (ретропрогестерон)	Дидрогестерон
Производные 17 α -ОН-прогестерона прегнанового происхождения	Медроксипрогестерона ацетат, ципротерона ацетат, хлормадинона ацетат
Производные 19-нортестостерона эстранового происхождения	Норэтистерон, этинодиола ацетат, линестренол, норгестрел, левоноргестрел
Производные 19-нортестостерона гонанового происхождения	Дезогестрел, гестоден, норгестимат, диеногест
Производные спиронолактона	Дроспиренон



Наиболее важными механизмами действия КОК, обеспечивающими предупреждение беременности, являются подавление овуляции путем блокады выброса рилизинг-гормонов гипоталамуса и гонадотропных гормонов гипофиза, а также непосредственное угнетение фолликулогенеза в яичнике; влияние на шейную слизь, а именно ее сгущение, затрудняющее проникновение сперматозоидов в полость матки; воздействие на эндометрий (использование КОК приводит к неполноценной пролиферации, а также к ранней и неполноценной секреторной трансформации эндометрия, т.е. к изменениям, препятствующим имплантации) (Rimsza M.E., 2003; Wiegatz I., Thaler C.J., 2011; Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y., 2011).

Парентеральные методы комбинированной эстроген-гестагенной контрацепции предполагают использование влагалищных колец или пластыря.

Влагалищные кольца — гибкие по своей структуре контрацептивы в форме кольца, которые содержат гормоны в минимальных дозах: либо комбинацию прогестагена (120 мкг) и эстрогена (15 мкг), либо только прогестагены (левоноргестрел, норэтиндрон или прогестерон). Доза стероидов во влагалищном кольце гораздо ниже, чем во многих других ГК, что позволяет нивелировать их отрицательные эффекты на организм женщины.

Половые гормоны из кольца, в отличие от ОК, поступают в организм не через желудочно-кишечный тракт, а напрямую всасываются в кровь, проникая через слизистую влагалища, что предотвращает их отрицательное влияние на слизистую оболочку желудка. Вагинальные кольца вводят и удаляют сами женщины, что для одних является преимуществом, а для других — определенным недостатком данного метода.

Гормональный пластырь является важным методом парентеральной (трансдермальной) контрацепции и содержит комбинацию эстрогена и прогестина. Его можно носить на руке, ягодицах и животе в течение недели с последующей еженедельной заменой. Как правило, при использовании гормонального пластыря отсутствуют побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта в связи с парентеральным введением стероидов. Данный метод был одобрен только в 2001 г., и на сегодняшний день результаты проведенных исследований доказывают его эффективность, соизмеримую с ОК.

Кроме контрацептивного эффекта, КОК обладают и другими терапевтическими свойствами, связанными и не связанными с МЦ. Так, в настоящее время существуют следующие показания к их назначению с лечебной целью:

- нарушения МЦ и дисфункциональные маточные кровотечения;
- альгодисменорея;
- предменструальный синдром;
- функциональные кисты яичников;
- овуляторная боль;
- некоторые формы ановуляции с целью достижения ребаунд-эффекта;

- олиго- или аменорея на фоне хронической ановуляции при синдроме поликистоза яичников и/или гиперандрогении;
- некоторые формы акне, себореи, андрогензависимой алопеции.

Мини-пили содержат микродозы гестагенов — 300–500 мкг, что составляет 15–30% от дозы прогестагена в КОК. В препаратах этой группы представлены различные прогестины, например в континуине и фемулене — этинодиола диацетат, в микроноре — норэтистерон, в оврете — норгестрел, в эксклютоне — линестренол. Мини-пили принимают в непрерывном режиме, начиная с 1-го дня МЦ. Их контрацептивная эффективность несколько ниже, чем у КОК, и составляет 0,3–9,6 беременности на 100 женщин в год. Механизм контрацептивного действия мини-пили, как и КОК, заключается во влиянии на характер шейной слизи (уменьшение ее количества и увеличение вязкости), эндометрий (развитие изменений, препятствующих имплантации) гипоталамо-гипофизарную систему (подавление овуляции) и миграцию яйцеклетки по маточной трубе (замедление ее движения).

Показаниями к назначению мини-пили являются поздний репродуктивный возраст, период лактации (4–6 нед после родов), наличие противопоказаний к назначению эстрогенов, сахарный диабет, активное курение в возрасте > 35 лет. К преимуществам применения мини-пили относят низкое содержание прогестагена и отсутствие эстрогенов в препарате, что связано с меньшим угнетением гипоталамо-гипофизарной системы, снижением риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы и цереброваскулярных нарушений, а также с отсутствием влияния на углеводный обмен и систему свертывания крови.

Инъекционные контрацептивы представлены прогестагенами пролонгированного действия, лишенными эстрогенной и андрогенной активности. Преимуществами этого метода являются высокая контрацептивная эффективность (0,5–1,5 беременности на 100 женщин в год), простота применения, низкая частота метаболических нарушений (в связи с отсутствием эстрогенного компонента). Инъекции ДМПА (депо-провера) вводят каждые 12 нед, НЭТ-ЭН — 1 раз в 8 нед. Восстановление фертильности происходит в течение 4–24 мес после последней инъекции. В последнее время используют инъекционные микросферы норэтиндрона диаметром 0,06–0,1 мм, которые вводятся с интервалом 3 мес, содержат 75 мг норэтиндрона и выделяют в среднем 0,48 мг гормона в сутки.

Механизм действия инъекционных контрацептивов подобен другим гестагенсодержащим КОК и состоит в подавлении овуляции, изменении характера слизи цервикального канала и эндометрия.

Показаниями к назначению инъекционных контрацептивов являются:

- невозможность регулярного ежедневного приема других гормональных препаратов при желании увеличить интервал между родами;



- поздний репродуктивный возраст (старше 35 лет);
- противопоказания к применению эстрогенов;
- период лактации (6 нед после родов);
- использование в качестве послеабортной контрацепции.

Подкожные имплантаты норплант и норплант-2 представлены гибкими пластиковыми капсулами, каждая из которых содержит 35 мг левоноргестрела. Механизм их контрацептивного действия основан на выделении капсулами левоноргестрела с постоянной скоростью (30 мкг/сут). Контрацептивная эффективность норпланта достаточно высока и составляет 0,5-1,5 беременности на 100 женщин в год. Капсулы имплантируют в подкожно-жировую клетчатку внутренней поверхности предплечья через кожный разрез под местной анестезией. Контрацептивный эффект норпланта сохраняется в течение 5, норпланта-2 – в течение 3 лет.

Показаниями к применению подкожных имплантатов являются: поздний репродуктивный возраст; желание пациентки увеличить интервал между родами; наличие эстрогензависимых побочных реакций в анамнезе; заболевания, препятствующие назначению КОК; миома матки небольших размеров (до 8 нед); фиброзно-кистозная мастопатия; гиперполименорея; альгоменорея и др.

Преимущества метода заключаются в следующем:

- высокий контрацептивный эффект;
- возможность использования при заболеваниях, исключающих прием КОК;
- отсутствие неблагоприятного влияния на углеводный и липидный обмен (в связи с отсутствием эстрогенов), сердечно-сосудистую систему;
- удобство применения, связанное с однократным введением препарата и непрерывным пролонгированным действием.

Внутриматочные контрацептивы, содержащие гестагены, представлены, в частности, внутриматочной системой мирена. Ее стержень состоит из левоноргестрелсодержащего (52 мг) контейнера, через мембрану которого непрерывно происходит контролируемая диффузия левоноргестрела по 20 мкг/сут. Показаниями к назначению мирены, кроме необходимости контрацепции, является идиопатическая меноррагия. Левоноргестрел, поступающий из внутриматочной системы непосредственно в полость матки, оказывает прямое локальное воздействие на эндометрий, предотвращая пролиферативные изменения и препятствуя имплантации, а также увеличивает вязкость слизи цервикального канала. Кроме того, он обладает незначительным системным действием, проявляющимся угнетением овуляции в некотором количестве циклов. Контрацептивный эффект мирены поддерживается в течение 5 лет. Способность к деторождению восстанавливается у 50% женщин через 6 мес после удаления контрацептива, у 96% – через 12 мес.

Положительные непротивопоказательные эффекты ГК связаны с подавлением овуляции и устранением

колебаний уровней половых гормонов в организме женщины, что иногда может быть причиной развития некоторых видов патологии.

В настоящее время доказано, что кроме лечения состояний, связанных с МЦ, а именно дисменореи (регуляция МЦ), альгоменореи (устранение или уменьшение болевого синдрома), меноррагии и железодефицитной анемии (уменьшение объема менструальной кровопотери), функциональных кист яичников, предменструального синдрома и перименопаузальных симптомов (табл. 3), КОК снижают частоту раковых заболеваний яичников, эндометрия, толстого кишечника, оказывают лечебное воздействие на состояние кожи при акне и гирсутизме, а также являются эффективным средством предупреждения эктопической беременности, доброкачественных заболеваний молочной железы, инфекционных заболеваний органов малого таза (Rimsza M.E., 2001; Gambacciani M., 2006; Wiegatz I., Thaler C.J., 2011). Кроме того, в многочисленных исследованиях продемонстрировано влияние ГК на состояние костной ткани.

Однако в то время как эффекты эстрогенов и гестагенов на структурно-функциональное состояние костной ткани широко описаны в современной литературе, влияние ГК в данном аспекте продолжает оставаться предметом многочисленных споров. Существуют противоречивые сведения относительно действия ОК на костную ткань, которое зависит от возраста, эндокринного статуса женщины, а также от дозы и типа препаратов.

Влияние ГК на формирование пика костной массы

Согласно многочисленным данным (Bonjour J.P. et al., 1994; Kroger H. et al., 1995; Поворожнюк В.В., 1999), важной детерминантой структурно-функционального состояния костной ткани, а также развития инволюционного остеопороза (постменопаузального и сенильного) и его осложнений у людей старших возрастных групп является формирование оптимального пика костной массы – максимального количества костной ткани, которое «набирает» человек в течение первых двух десятилетий жизни. Как указывают некоторые авторы (Cromer B., 2000), 50% костной массы накапливается в препубертатном периоде, 35% – в пубертатном и постпубертатном, а остальные 15% – в молодом возрасте. Формирование пика костной массы завершается к 22-24 годам.

В настоящее время существуют противоречивые сведения о влиянии ГК на формирование пика костной массы. Хотя результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) по изучению воздействия ГК на состояние костной ткани у подростков и молодых девушек в литературе не обнаружено, в нескольких проспективных исследованиях показано, что применение ГК достоверно не влияет на формирование пика костной массы. Так, в исследовании, проведенном Т. Lloyd et al. (2000), проанализировано влияние приема (от 6 мес до 22 лет)



Таблица 3. Преимущества ОК (Rimsza M.E., 2003)

Состояния/заболевания	Снижение риска у женщин, принимающих ОК, по сравнению с не принимающими их
Дисменорея	63%
Меноррагия	48%
Фиброзно-кистозные заболевания молочных желез	50%
Рак яичников	40/80% ¹
Функциональные кисты яичников	48/76% ²
Рак матки	50%
Эндометриоз	50%
Воспалительные заболевания органов малого таза	60%
Ревматоидный артрит	78%
Железодефицитная анемия	45%
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	40%
Рак кишечника	37%
Акне	25%

¹ Риск рака яичников снижается на 40% при приеме ОК от 3 до 6 мес и возрастает до 80% при их использовании в течение более 10 лет.

² Снижение риска выражено в большей степени при приеме высокодозированных ОК.

низкодозированных монофазных ОК у 80 пациенток в возрасте 12-20 лет с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДРА). В ходе испытания не выявлено достоверных отличий в показателях минеральной плотности костной ткани (МПКТ) у девушек, получающих ОК, и участниц контрольной группы, что свидетельствует об отсутствии какого-либо влияния ОК на формирование пика костной массы.

В нескольких проспективных исследованиях сравнивали эффективность различных видов гормональной контрацепции у девушек. Так, в 24-месячном исследовании В.А. Cromer et al. (1996) было обследовано 48 пациенток в возрасте 12-21 года. Участниц разделили на четыре группы. В первую группу вошли девушки, принимавшие ОК, содержащий 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, во вторую – пациентки, которым вводили подкожный имплантат норплант, в третью – женщины, которым назначали инъекционный контрацептив депо-провера. Четвертую группу составили пациентки, не получавшие ГК (контрольная группа). Через 12 мес исследования достоверных различий между динамикой МПКТ в группе, принимавшей ОК, и в контрольной группе не выявлено (показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника повысились на 1,5% в первой группе и на 2,9% – в контрольной). Через год наблюдения в группе пациенток, получавшей депо-провера, МПКТ снизилась на 1,5% по сравнению с повышением показателей на 2,5% в группе, использующей норплант, и на 2,9% – в контрольной ($p < 0,02$). После 2 лет наблюдения МПКТ увеличилась на 9,3% в группе, применявшей норплант, и на 9,5% – в контрольной, однако было отмечено ее уменьшение на 3,1% у женщин, получавших депо-провера ($p < 0,0001$). Авторами сделан вывод о том, что де-

по-провера способствует задержке минерализации костной ткани у подростков, тогда как норплант и КОК не влияют на динамику показателей МПКТ.

В другом проспективном исследовании (Lara-Torre E. et al., 2004), длившемся 2 года, обследовано 148 девушек в возрасте 11-21 года, разделенных на следующие группы: пациентки, получавшие ОК; женщины, использовавшие ДМПА, и лица, не применявшие ГК (контроль). Как и в предыдущем исследовании, авторами не выявлено достоверных отличий между показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, принимавших ОК, и участниц контрольной группы. Однако за 24 мес наблюдения в группе, начавшей прием ОК, не установлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными. У девушек, получавших ДМПА, выявлено статистически достоверное снижение показателей МПКТ по сравнению с контрольной группой через 6 (динамика показателя: -3,02%, $p = 0,014$), 12 (-3,38%, $p = 0,001$), 18 (-4,81%, $p < 0,001$) и 24 мес (-6,81%, $p = 0,010$), что свидетельствует о его отрицательной роли в формировании пика костной массы.

В то же время имеются опубликованные результаты исследований, которые ставят под сомнение отсутствие отрицательного эффекта ГК на формирование пика костной массы. Так, в 12-месячном проспективном исследовании E. Rome et al. (2004) с использованием ДРА и определением биохимических маркеров костного ремоделирования обследовано 370 девушек в возрасте 12-18 лет. При этом 165 пациенток принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела, 53 – получали ДМПА, а 152 девушки, не использовавшие ГК, составили группу контроля. В ходе исследования авторами не выявлено достоверных различий между показателями



МПКТ поясничного отдела позвоночника и бедренной кости в указанных группах. При анализе биохимических маркеров ремоделирования костной ткани было отмечено достоверное повышение активности костноспецифической щелочной фосфатазы в сыворотке крови в контрольной группе по сравнению с показателями у лиц, принимающих ГК (в контрольной группе показатели $M \pm m$ составили соответственно $40,4 \pm 1,03$ МЕ/л; в группе, получавшей ДМПА, — $35,2 \pm 1,05$ МЕ/л; в группе, принимавшей ОК, — $35,5 \pm 1,03$ МЕ/л). Кроме того, установлена тенденция к повышению ($p = 0,08$) уровня дезоксипиридинолина в моче у пациенток контрольной группы ($9,9 \pm 1,0$ нмоль/ммоль креатинина) по сравнению с группой, получавшей ДМПА ($9,1 \pm 1,1$) или ОК ($8,9 \pm 1,3$), хотя авторами и не выявлено достоверной связи между биохимическими маркерами костного ремоделирования и показателями МПКТ поясничного отдела позвоночника или бедренной кости. Таким образом, повышение активности маркеров формирования и резорбции костной ткани у лиц, не принимавших ГК, по сравнению с теми, кто использовал ДМПА или ОК, свидетельствует об угнетении костного метаболизма при применении этих ГК.

В другом проспективном сравнительном исследовании, проведенном В.А. Cromer et al. (2004) и длившемся в течение года, приняли участие 215 девушек в возрасте 12-18 лет. Они были разделены на три группы в зависимости от вида ГК: пациентки, получавшие ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 100 мкг левоноргестрела; женщины, которым назначали ДМПА и лица, не принимавшие ОК (контрольная группа). В результате по данным ДРА было установлено достоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости в группе, принимавшей ОК, и в контрольной. Однако динамика показателей в группе, использующей ОК, была достоверно меньшей по сравнению с таковыми контрольной группы. Через 12 мес наблюдения МПКТ в поясничном отделе позвоночника снижалась у пациенток, получавших ДМПА, с динамикой показателя 1,4% (95% доверительный интервал [ДИ]: от -2,73 до -0,10) и повышалась на 3,8% (95% ДИ: 3,11-4,57) в контрольной группе ($p < 0,001$). Повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин, принимавших ОК, составило 2,3% (95% ДИ: 1,49-3,18) и было достоверно меньшим по сравнению с данными контрольной группы ($p = 0,03$). Динамика показателей МПКТ шейки бедренной кости составила соответственно 2,2% (95% ДИ: от -3,95 до -0,39) в группе, получавшей ДМПА, и 0,3% (95% ДИ: от -0,87 до 1,41) у пациенток, использующих ОК. При этом средние показатели были достоверно ниже ($p < 0,001$ и $p = 0,03$ соответственно) по сравнению с данными контрольной группы (2,3%; 95% ДИ: 1,29-3,27).

В проспективном исследовании F. Polattiet et al. (1995) в течение 5 лет изучали влияние ОК, содержащего 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела, на фор-

мирование пика костной массы у 200 женщин в возрасте 19-22 лет. Авторами установлено отсутствие динамики показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у лиц, получавших ОК, и из возрастание в контрольной группе. Также не выявлено повышение активности костноспецифической кислой фосфатазы сыворотки крови и соотношения уровня гидроксипролина к креатинину мочи в обеих группах. Через 5 лет приема ЭЭ и дезогестрела не обнаружено достоверных изменений показателей МПКТ в первой группе, тогда как в контрольной установлено их достоверное повышение (+7,8%, $p < 0,01$) на фоне отсутствия достоверных отличий биохимических маркеров ремоделирования костной ткани по сравнению с исходными показателями в обеих группах. Это дало авторам основание утверждать о наличии отрицательного влияния данного ОК на формирование пика костной массы у молодых женщин.

Таким образом, существующие в настоящее время в литературе неоднозначные данные свидетельствуют о необходимости проведения рандомизированных исследований по изучению влияния ГК различных групп на формирование пика костной массы.

Влияние ГК на состояние костной ткани у здоровых женщин репродуктивного возраста

В настоящее время существуют противоречивые данные также относительно влияния ГК на показатели МПКТ у здоровых женщин. Результаты многочисленных исследований как подтверждают, так и отрицают данный эффект. Также в литературе имеется достаточное количество данных, свидетельствующих об отсутствии какого-либо влияния ГК на МПКТ у женщин репродуктивного возраста с нормальными показателями костной ткани.

Так, в одномоментном эпидемиологическом исследовании, проведенном еще в середине 70-х годов прошлого века (Goldsmith N.F., Johnston J.O., 1975) с помощью I-125-фотонной абсорбциометрии дистального отдела лучевой кости, изучен эффект приема ОК у 2199 женщин в возрасте 15-79 лет. Участницы были разделены на четыре группы: женщины, которые принимают ОК, содержащие ≥ 100 , < 100 мкг местранола, 50-100 мкг ЭЭ, и не использующие ОК. Доказано, что прием ОК, в состав которых входит ≥ 100 мкг местранола, увеличивает костную минерализацию, однако подобного эффекта не выявлено при использовании ОК, содержащих 50-80 мкг местранола или 50-100 мкг ЭЭ.

Результаты дальнейших исследований подтвердили положительное воздействие ОК на структурно-функциональное состояние костной ткани. Было выявлено, что МПКТ поясничного отдела позвоночника у молодых здоровых женщин, принимающих ОК, увеличивается ежегодно приблизительно на 1% (Lindsay R. et al., 1986). В одномоментном исследовании, проведенном R. Lindsay et al. (1986) с участием 57 женщин в возрасте 25-35 лет, использующих когда-либо ОК (30 или 50 мкг ЭЭ в сочетании с норгестрелом) (первая группа) или никогда их не



применявших (вторая группа), обнаружено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток первой группы были на 12% выше.

Еще одно подобное исследование проведено J.A. Pasco et al. (2000) с участием 710 австралийских женщин в возрасте 20–69 лет. Для анализа было выделено две группы. К 1-й группе относились пациентки ($n = 579$), принимавшие когда-либо ОК; ко 2-й — никогда не принимавшие ОК ($n = 131$). Результаты данного исследования показали, что МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин в пременопаузальном периоде, использовавших когда-либо ОК, была на 3,3% выше ($p = 0,014$) по сравнению с показателями у лиц, никогда не принимавших ОК, хотя подобных отличий у пациенток в постменопаузе не было выявлено. Более высокие показатели МПКТ ассоциированы с увеличением длительности приема ОК (повышение в среднем на 3,2% за 5 лет применения и последующее возрастание на 0,2% при приеме ≥ 5 лет). В других измеряемых участках подобной ассоциации не отмечено.

При изучении связи между приемом ОК и показателями МПКТ в ретроспективном исследовании M. Kleerekoper et al. (1991) использовали два метода определения состояния костной ткани — однофотонную абсорбциометрию (ОФА) лучевой кости и ДРА поясничного отдела позвоночника. При обследовании 2297 женщин, из которых 29,7% когда-либо принимали ОК, выявлена достоверная связь между длительностью приема ОК и показателями МПКТ (наиболее выраженной она была у женщин, использующих ОК ≥ 10 лет). Это дало авторам основание утверждать, что применение ОК является защитным фактором, предупреждающим снижение показателей МПКТ (относительный риск [ОР] снижения МПКТ составил 0,35; 95% ДИ: 0,23–0,53). Подобные данные были получены и при обследовании 293 финских женщин в возрасте 20–76 лет (Laitinen K. et al., 1991). В группе пациенток в пременопаузальном периоде выявлено достоверную корреляционную связь между приемом ОК и показателями МПКТ. В одномоментном исследовании L.S. Wallace, J.E. Ballard (2002) также установлена достоверная корреляционная связь между приемом ОК и МПКТ трохантера и всей бедренной кости.

В одномоментном исследовании K.L. Cobb et al. (2002) с участием 476 женщин негроидной и европеоидной рас в возрасте 18–30 лет обнаружена достоверная корреляционная связь между МПКТ позвоночника и кумулятивной дозой ОК у лиц европеоидной (но не негроидной) расы. Кумулятивная доза эстрогенов, содержащихся в ОК (мг), была связана с увеличением МПКТ позвоночника (на 4,0%, $p = 0,024$) и ассоциирована со снижением риска низкой МПКТ (нижняя квартиль) в позвоночнике, бедренной кости и всем скелете у пациенток европеоидной расы. При сравнении показателей МПКТ у женщин в зависимости от кумулятивной дозы ОК (самая высокая и самая низкая квартили) показатель ОР составил для поясничного

отдела позвоночника 0,08 (95% ДИ: 0,02–0,46), для бедренной кости — 0,23 (95% ДИ: 0,06–0,87), для всего скелета — 0,37 (95% ДИ: 0,11–1,26). При этом прием ОК не был связан с низкими показателями МПКТ у представительниц негроидной расы.

Несмотря на вышеизложенное, в настоящее время результаты некоторых исследований не подтверждают положительный эффект ГК на показатели МПКТ у молодых здоровых женщин. Так, одномоментные исследования T. Lloyd et al. (2000, 2004) были проведены с использованием количественной компьютерной томографии поясничного отдела позвоночника у 25 женщин, разделенных на две группы: принимавшие ОК (≥ 50 мкг/сут местранола) в течение ≥ 67 мес и не принимавшие их. Достоверных различий между показателями МПКТ в зависимости от приема ОК не выявлено: $160,6 \pm 6,9$ мг/мл в группе контроля и $161,2 \pm 7,4$ мг/мл у женщин, использующих ОК ($p = 0,87$).

G.A. Hawker et al. (2002) провели исследование, в которое вошли 830 женщин, принимавших участие в Nord-Trondelag Health Study (Норвегия, 1995–1997) в возрасте 19–35 лет. Участниц разделили на три группы: пациентки, принимающие ОК в настоящее время, использовавшие ОК в прошлом и никогда не принимавшие их. При помощи однофотонной рентгеновской абсорбциометрии было выявлено, что МПКТ ультрадистального отдела недоминантной лучевой кости достоверно не отличалась в группах и составила $0,386 \text{ г/см}^2$ (95% ДИ: 0,380–0,391) в первой; $0,385$ (95% ДИ: 0,381–0,389) во второй и $0,388$ (95% ДИ: 0,378–0,400) в третьей группах.

Подобные результаты подтверждаются и другими одномоментными исследованиями, в которых использовали различные методы изучения состояния костной ткани (I-125-фотонная абсорбциометрия, однофотонная рентгеновская абсорбциометрия лучевой кости и двухэнергетическая рентгеновская денситометрия поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости). Отсутствие связи между показателями МПКТ и приемом ОК подтверждается и результатами некоторых эпидемиологических исследований (Stevenson J.C. et al., 1989; Murphy S. et al., 1993; Hawker G.A. et al., 2002; Afghani A. et al., 2004; Meyer N.L. et al., 2004). Следует учитывать, что в части из них на фоне отсутствия достоверной разницы между показателями состояния костной ткани были выявлены различия в уровне биохимических маркеров костного ремоделирования в зависимости от приема ГК. Так, в одномоментном исследовании, проведенном P. Garnero et al. (1995), с участием 208 женщин в возрасте 35–49 лет не установлено достоверных отличий между показателями МПКТ у пациенток, когда-либо принимавших ГК и никогда их не использовавших. Вместе с тем было отмечено снижение уровня маркеров костной резорбции и формирования во всех группах, принимающих контрацептивы, по сравнению с контрольной: остеокальцин — $7,7 \pm 2,7$ и $10,1 \pm 3,1$ нг/мл (-24% ; $p < 0,001$); костноспецифическая щелочная



фосфатаза – $7,5 \pm 2,3$ и $8,8 \pm 2,7$ нг/мл (-15%; $p < 0,003$); С-терминальный пропептид коллагена I типа – $77,2 \pm 93,1$ и $93,1 \pm 31,9$ нг/мл (-17%; $p = 0,001$); пиридинолин – 175 ± 91 и 211 ± 105 мкг/ммоль креатинина (-17%; $p = 0,03$); N-телопептид – $16,2 \pm 5,9$ и $22,5 \pm 9,4$ нмоль эквивалент костного коллагена/ммоль креатинина (-28%; $p < 0,001$).

В другом одномоментном исследовании (Ott S.M. et al., 2001) изучено влияние ГК на маркеры ремоделирования костной ткани в зависимости от вида гормональной контрацепции. Так, было обследовано 227 женщин в возрасте 18-39 лет, которые были распределены на следующие группы: женщины, получающие ОК (53,6% – 35 мкг ЭЭ и 0,5-1 мг норэтиндрона; 18% – 35 мкг ЭЭ и 1 мг левоноргестрела или 1 мг эстрадиола диацетата; 13,7% – 30 мкг ЭЭ и 1,5 мг норэтиндрона; 9,7% – 20 мкг ЭЭ и левоноргестрела или норэтиндрона), ДМПА и не использующие ГК (группа контроля). На фоне отсутствия достоверных различий между группами в показателях МПКТ поясничного отдела позвоночника ($1,086 \pm 0,085$ г/см² в группе, использовавшей ДМПА; $1,103 \pm 0,095$ г/см² – ОК; $1,093 \pm 0,090$ г/см² – в контрольной, $p = 0,051$) и всего скелета установлено снижение содержания остеокальцина и N-телопептида у женщин, принимающих ОК, по сравнению с группой контроля, что подтверждает снижение интенсивности костной резорбции. Уровень N-телопептида составил $42,4 \pm 2,3$ нмоль/ммоль креатинина в группе, получающей ДМПА; $26,2 \pm 3,3$ нмоль/ммоль – ОК, и $35,4 \pm 2,9$ нмоль/моль – в контрольной (отличия по сравнению с контролем были достоверны во всех группах). Содержание остеокальцина также снижалось, однако различия в группе, использующей ДМПА, и в контрольной были недостоверны, а уровень паратиреоидного гормона не отличался в группах в зависимости от приема ГК.

Ни одно из обнаруженных в литературе четырех РКИ по влиянию ГК на состояние костной ткани у женщин репродуктивного возраста (табл. 4) не подтвердило ее положительного действия на показатели МПКТ, измеренной с помощью двухэнергетической рентгеновской денситометрии (Castelo-Branco C. et al., 1998; Nappi C. et al., 2003; Nappi C. et al., 2005) или компьютерной томографии (Endrikat J. et al., 2004). Однако в трех из них установлено положительное воздействие ОК на показатели костного метаболизма, в частности на уровень маркеров костной резорбции (пиридинолина и дезоксипиридинолина) (Nappi C. et al., 2003; Nappi C. et al., 2005) и N-телопептида (Endrikat J. et al., 2004). Результаты РКИ, подтверждающих отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин, в литературных источниках не обнаружено. В проспективных исследованиях, в которых изучали эффект различных режимов ГК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин, также получены неоднозначные результаты (табл. 4).

При изучении биохимических маркеров ремоделирования костной ткани в проспективных исследова-

ниях также продемонстрирован положительный эффект ОК. Так, в 12-месячном проспективном исследовании А.М. Paoletti et al. (2000) приняли участие 30 женщин в возрасте 22-30 лет, которые были разделены на три группы: принимающие 20 мкг ЭЭ и 75 мг гестодена, 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена, и контроль. В результате было установлено снижение уровня пиридинолина, дезоксипиридинолина в группах, использующих ОК, что указывает на снижение темпов костной резорбции.

В другом проспективном исследовании (Kitai E. et al., 1992) биохимические маркеры костного метаболизма были проанализированы у 30 женщин (средний возраст 23,7 года) в зависимости от факта приема ОК. В результате было установлено снижение уровня экскреции кальция по отношению к креатинину мочи в группе, принимающей ОК. Это, по мнению авторов, свидетельствует об уменьшении темпов костной резорбции.

В литературе имеются результаты ряда исследований, доказывающие отрицательное влияние ОК на состояние костной ткани у молодых здоровых женщин. В популяционном мультицентровом одномоментном исследовании Canadian Multicentre Osteoporosis Study (Prior J.C. et al., 2001) были обследованы 524 канадские пациентки в возрасте 25-45 лет (средний возраст 36,3 года), из которых 454 участницы принимали ОК (средний возраст начала приема – 19,8 года, средняя длительность приема – 6,8 года). Для анализа были выделены следующие группы: женщины, когда-либо принимавшие ОК (≥ 3 мес); никогда не использующие ОК (или получавшие их < 3 мес). В результате данного исследования было установлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и трохантера у лиц, когда-либо принимавших ОК, по сравнению с пациентками, которые никогда их не использовали, были достоверно ниже. МПКТ ($M \pm SD$) поясничного отдела позвоночника у женщин, получавших ОК, составила $1,03 \pm 0,12$ г/см² по сравнению с $1,07 \pm 0,12$ г/см² (95% ДИ: от -0,07 до -0,001) у тех, кто никогда их не принимал. При этом показатели МПКТ у участниц, использующих ОК в настоящем или в прошлом, не отличались между собой. В ходе исследования не выявлено связи между МПКТ и длительностью приема ОК, а также возрастом начала их приема, что ставит под сомнение возможность положительного воздействия ОК на состояние костной ткани.

Интересными представляются исследования по изучению влияния ОК на состояние костной ткани молодых здоровых женщин в зависимости от уровня их физической активности. Так, в одномоментном исследовании М. Hartard et al. (1997) приняли участие молодые женщины в возрасте 20-35 лет. Они были разделены на четыре группы: длительно занимающиеся физическими упражнениями и краткосрочно принимающие ОК; длительно занимающиеся физическими упражнениями и долгосрочно принимающие ОК; краткосрочно занимающиеся



Таблица 4. Проспективные исследования по изучению влияния ГК на показатели костной ткани у молодых здоровых женщин

Авторы	Дизайн исследования	Результаты
C. Castelo-Branco et al., 1998	• 24-месячное РКИ • 67 женщин в возрасте 19-29 лет • две группы: 35 мкг ЭЭ + 2 мкг ципротерона ацетата (n = 35), 30 мкг ЭЭ + 150 мкг дезогестрела (n = 32) • МИ: ДРА	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп через 12 и 24 мес наблюдения
C. Nappi et al., 2003	• 12-месячное РКИ • 56 женщин в возрасте 22-34 лет • три группы: 20 мкг ЭЭ + 75 мкг гестодена (n = 19), 15 мкг ЭЭ + 60 мкг гестодена (n = 18), контроль (n = 19) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), БХМ (пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче; остеокальцин в крови)	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп. Отмечено достоверное снижение уровня пиридинолина, дезоксипиридинолина в группах, получавших ОК, через 6; 9 и 12 мес по сравнению с исходными показателями (p < 0,05)
J. Endrikat et al., 2004	• 36-месячное рандомизированное исследование в параллельных группах • 48 женщин в возрасте 20-35 лет • две группы: 30 мкг ЭЭ + 150 мкг левоноргестрела (n = 25), 20 мкг ЭЭ + 100 мкг левоноргестрела (n = 23) • МИ: количественная компьютерная томография (поясничный отдел позвоночника), БХМ (костноспецифическая щелочная фосфатаза в крови, N-телопептид в моче)	Не выявлено достоверных изменений МПКТ по сравнению с исходными данными в обеих группах. Отмечено снижение уровня N-телопептида как в первой, так и во второй группе, что свидетельствует об уменьшении темпов резорбции костной ткани
C. Nappi et al., 2005	• 12-месячное РКИ • 71 женщина в возрасте 22-34 лет • три группы: 30 мкг ЭЭ + 3 мг дроспиренона (n = 24), 30 мкг ЭЭ + 75 мкг гестодена (n = 24), контроль (n = 23) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), БХМ (Ca²⁺, остеокальцин в крови; Ca²⁺, пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче)	Отмечено достоверное снижение уровня пиридинолина и дезоксипиридинолина в обеих группах, использующих ОК, через 6; 9 и 12 мес по сравнению с исходными показателями, что свидетельствует об уменьшении темпов резорбции костной ткани. Кроме того, выявлена тенденция к повышению показателей МПКТ в группе, принимающей ЭЭ + дроспиренон
R.R. Recker et al., 1992	• 5-летнее проспективное исследование • 156 женщин, учащих в колледже • три группы: принимающие ОК в настоящем (n = 34), в прошлом (n = 43) и никогда не использовавшие их • МИ: ОФА (лучевая кость), ДФА (позвоночник, весь скелет)	МПКТ всего скелета (но не МПКТ позвоночника и лучевой кости) положительно коррелировала с приемом ОК (r = 0,31, p = 0,01)
A.B. Berenson et al., 2001	• 12-месячное проспективное исследование • 155 бело- и темнокожих женщин-военнослужащих в возрасте 18-33 лет • четыре группы: 35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона (n = 28), 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела (n = 35), 150 мг ДМПА (n = 33), контроль (n = 59) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника)	Отмечено увеличение МПКТ в группе пациенток, принимающих ОК: норэтиндрон – 2,33 ± 0,91 (95% ДИ: 0,53-4,12); дезогестрел – 0,33 ± 0,82 (95% ДИ: от -1,30 до 1,96); ДМПА – -2,74 ± 0,86 (95% ДИ: от -4,44 до -1,05); контроль – -0,37 ± 0,82 (95% ДИ: от -1,98 до 1,25)
C. Elgan et al., 2003	• 24-месячное проспективное исследование • 118 женщин в возрасте 18-26 лет • четыре группы: некурящие и не принимающие ОК (n = 35), курящие и не принимающие ОК (n = 9), не курящие и принимающие ОК (n = 57), курящие и принимающие ОК (n = 17) • МИ: ДРА (пяточная кость), БХМ (дезоксипиридинолин в моче)	Прием ОК нивелирует отрицательное влияние курения на МПКТ. Исходные и конечные показатели МПКТ у женщин, принимающих ОК, были более высокими по сравнению с пациентками, не использующими их. Курение ассоциировано с выраженным отрицательным действием на МПКТ. Показатели МПКТ у лиц с нормальным МЦ, принимающих ОК, были достоверно выше до лечения и по его окончании. МПКТ у женщин с нерегулярным МЦ, использующих ОК, улучшалась под влиянием приема ОК. Уровень дезоксипиридинолина отличался в группах и был ассоциирован с приемом ОК



Продолжение таблицы 4

Авторы	Дизайн исследования	Результаты
R.B. Mazess, H.S. Barden, 1991	• 24-месячное проспективное исследование • 300 женщин в возрасте 20-39 лет • две группы: 50% женщин, принимающих ОК в прошлом или настоящем; 50% женщин, никогда не использовавших ОК • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), ОФА (лучевая кость)	Связи между показателями МПКТ и приемом ОК не обнаружено
S.D. Reed et al., 2003	• 36-месячное проспективное исследование • 245 женщин в возрасте 18-39 лет • две группы: женщины, принимающие ОК в настоящем (80% 30-35 мкг ЭЭ) (n = 89); контроль (n = 156) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, весь скелет)	Изменений МПКТ по сравнению с исходными показателями не выявлено
A.B. Berenson et al., 2004	• 24-месячное проспективное исследование • 191 женщина в возрасте 18-33 лет • три группы: принимающие ОК (35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона или 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела) (n = 86), получающие ДМПА (n = 47), контроль (n = 58) • МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника)	Достоверных отличий в МПКТ между пациентками, получающими ОК, и контролем не выявлено. У женщин, принимающих дезогестрел, отмечено снижение МПКТ на 2,6% за 24 мес по сравнению с исходными данными. Изменения МПКТ в группе, получавшей норэтиндрон, были недостоверными по сравнению с контролем
A.M. Paoletti et al., 2004	• 6-месячное проспективное исследование • 54 женщины в возрасте 20-30 лет • две группы: 30 мкг ЭЭ + 3 мг дроспиренона (n = 28), контроль (n = 26) • МИ: ДРА (пяточная кость), БХМ (остеокальцин, костноспецифическая щелочная фосфатаза в крови; пиридинолин, дезоксипиридинолин в моче)	Достоверных изменений показателей МПКТ по сравнению с исходными данными в обеих группах не выявлено. В отличие от показателей контроля в группе, получающей ОК, установлено достоверное снижение уровня остеокальцина, костноспецифической щелочной фосфатазы, пиридинолина, дезоксипиридинолина

МИ – методы исследования; БХМ – биохимические методы; ДФА – двухфотонная абсорбциометрия; Ca²⁺ – ионизированный кальций.

физическими упражнениями и длительно принимающие ОК; краткосрочно занимающиеся физическими упражнениями и краткосрочно принимающие ОК. Установлено, что наиболее высокими показателями МПКТ были в группе женщин, длительно занимающихся физическими упражнениями ($9,5 \pm 4,3$ года) и краткосрочно принимающих ОК ($1,6 \pm 1,7$ года). Однако в данном исследовании не выявлено положительного эффекта умеренных физических нагрузок у пациенток, длительно занимающихся физическими упражнениями ($10,4 \pm 4,14$ года) и длительно принимающих ОК ($8,2 \pm 4,14$ года). Не обнаружено также достоверных различий показателей во всех исследуемых сегментах скелета у женщин, краткосрочно занимающихся физическими упражнениями и длительно или краткосрочно принимающих ОК. В результате этого авторами сделан вывод о том, что прием ОК приводит к ослаблению положительного эффекта занятий физическими упражнениями.

В ретроспективном исследовании M. Hartard et al. (2004) проанализировано состояние костной ткани у 69 женщин-атлетов в возрасте 18-35 лет, занимаю-

щихся различными видами спорта, направленными на тренировку выносливости организма. В первую группу вошли пациентки, принимавшие ОК (> 3 лет в возрасте < 22 лет или > 50% времени после наступления менархе в возрасте 22-35 лет). Вторую группу составили женщины, которые не использовали ОК (контроль). В результате данного исследования выявлено, что показатели МПКТ у женщин, получающих ОК, были на 7,9% ниже в поясничном отделе позвоночника и на 8,8% — в проксимальном отделе бедренной кости по сравнению с контролем ($p < 0,01$ для обоих показателей). По данным пошагового регрессионного анализа, авторами было установлено, что раннее начало приема ОК приводит к потере МПКТ у здоровых женщин-атлетов.

В 24-месячном проспективном исследовании D.B. Burr et al. (2000) изучено влияние приема ГК и физических упражнений на состояние костной ткани у 123 молодых здоровых женщин в возрасте 18-31 года. Для анализа все участницы были распределены на следующие группы: не занимающиеся физическими упражнениями и не принимающие ОК; не занимающиеся физическими упражнениями и



принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ; занимающиеся физическими упражнениями (3 занятия в неделю аэробными и анаэробными упражнениями в течение 2 лет) и не принимающие ОК; занимающиеся физическими упражнениями и принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ. В результате данного исследования установлено, что только прием ОК или только занятия физическими упражнениями связаны с угнетением нормального увеличения МПКТ шейки бедренной кости у женщин в данном возрастном периоде, однако их комбинация имеет менее выраженное отрицательное влияние на состояние костной ткани. Через 24 мес наблюдения у пациенток, не использующих ОК и не занимающихся физическими упражнениями, отмечено наиболее выраженное увеличение МПКТ ($2,07 \pm 2,09\%$) и низкий индекс переломов ($8,03 \pm 2,03\%$). У участниц, занимающихся физическими упражнениями и не принимающих ОК, выявлено наиболее выраженное снижение всех изучаемых показателей, тогда как их значения у пациенток, которые использовали ОК, независимо от занятий физическими упражнениями, были средними.

В другом проспективном исследовании (Weaver C.M. et al., 2001), в котором приняли участие 179 женщин в возрасте 18–31 года, также оценивали эффект сочетанного приема ОК и умеренных физических нагрузок на состояние костной ткани. Как и в предыдущем исследовании участницы были разделены на следующие группы: не занимающиеся физическими упражнениями и не принимающие ОК; не занимающиеся физическими упражнениями, но принимающие ≤ 50 мкг ЭЭ; занимающиеся физическими упражнениями (занятия со скакалкой в течение 60 мин/нед) и принимающие ОК; занимающиеся физическими упражнениями и принимающие ОК (≤ 50 мкг ЭЭ). В результате данного исследования выявлено, что положительная динамика показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у женщин, занимающихся физическими упражнениями, была более выраженной через 6 и 24 мес наблюдения по сравнению с пациентками, не занимающимися физическими упражнениями. У участниц, использующих ОК, биохимические показатели ремоделирования костной ткани были ниже в начале исследования и по истечении срока наблюдения снижались более выраженно по сравнению с таковыми у лиц, не принимающих ОК. МПКТ поясничного отдела позвоночника снижалась у пациенток, занимающихся упражнениями и получающих ОК, через 6 мес и оставалась достоверно более низкой через 2 года наблюдения по сравнению с теми, кто не занимался физическими упражнениями и принимал ОК.

При сравнении влияния двух различных гестаген-содержащих ГК (ДМПА и норплант) на состояние костной ткани у женщин в возрасте 20–45 лет в рандомизированном 6-месячном исследовании (Naessen T. et al., 1995) обнаружено, что МПКТ проксимального отдела предплечья увеличивалась на 2,94% ($p = 0,006$) по сравнению с исходными данными у

пациенток, использующих норплант. В то же время у лиц, получающих ДМПА, эти значения достоверно не изменялись ($-0,41\%$, $p > 0,05$). Через 6 мес наблюдения различия показателей МПКТ проксимального и дистального отделов предплечья в группах были достоверными и составили 3,4% (95% ДИ: 1,3–5,5; $p = 0,03$) и 4,1% (95% ДИ: 1,3–9,6; $p = 0,08$) соответственно. Изменения МПКТ коррелировали с динамикой биохимических маркеров костного ремоделирования. Так, в группе, использующей норплант, установлено повышение активности и уровня маркеров формирования костной ткани – щелочной фосфатазы и остеокальцина: 1,88–2,26 мккат/л ($p = 0,004$) и 1,22–3,05 мкг/л ($p = 0,007$) соответственно. Авторами сделан вывод о том, что прием левоноргестрела в виде подкожного имплантата норпланта положительно влияет на состояние костной ткани, а применение ДМПА не оказывает какого-либо воздействия.

В мультицентровом одномоментном исследовании (Petitti D.B. et al., 2000) с участием 2474 женщин в возрасте 30–34 лет, среди которых 350 получали когда-либо ДМПА, 610 – левоноргестрел, а 695 составили контрольную группу, выявлено, что МПКТ лучевой кости была достоверно ниже в группе, использующей краткосрочно ДМПА или левоноргестрел, по сравнению с показателями контроля. Однако не установлено достоверных различий показателей МПКТ в группах между пациентками, принимавшими ГК в прошлом (≥ 4 лет) и никогда не использовавшими их.

В одномоментном исследовании P. Wanichsetakul et al. (2002), проведенном с участием 155 молодых здоровых женщин в возрасте 30–34 лет, доказано, что на фоне отсутствия достоверных различий показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе, принимающей ОК, по сравнению с контролем наблюдается достоверное ухудшение показателей в группе, получающей ДМПА (минимальная длительность приема 24 мес) – $1,031 \pm 0,090$ по сравнению с $1,096 \pm 0,116$ г/см² ($p = 0,007$). Однако во всех других измеряемых участках (шейка бедренной кости, треугольник Варда, трохантер, лучевая и локтевая кость) показатели в группе, использующей ДМПА, не отличались от таковых в контрольной.

В 24-месячном проспективном исследовании (Berenson A.V. et al., 2001, 2004) с участием 191 женщины в возрасте 18–33 лет проведена сравнительная оценка влияния различных видов гормональной контрацепции (35 мкг ЭЭ + 1 мг норэтиндрона; 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела; ДМПА) по сравнению с пациентками, не получавшими ГК. Через 12 мес наблюдения отмечено увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе лиц, принимающих ОК, и ее уменьшение у женщин, получающих ДМПА: норэтиндрон – $+2,33 \pm 0,91$ г/см² (95% ДИ: 0,53–4,12), дезогестрел – $+0,33 \pm 0,82$ г/см² (95% ДИ: от -1,30 до 1,96), ДМПА – $-2,74 \pm 0,86$ г/см² (95% ДИ: от -4,44 до -1,05), контроль – $-0,37 \pm 0,82$ г/см² (95% ДИ: от -1,98 до 1,25). За



24 мес наблюдения не выявлено достоверных различий показателей МПКТ у пациенток, принимавших ОК, и участниц контрольной группы. В то же время установлено достоверное снижение значения МПКТ на 5,7% в группе, использовавшей ДМПА, по сравнению с контролем, с потерей 3,2% в период между 12 и 24 мес. У женщин, принимающих дезогестрел, отмечено снижение МПКТ на 2,6% за 24 мес. Изменения МПКТ в группе, получавшей норэтиндрон, были недостоверными по сравнению с контролем, а у женщин, использующих ДМПА, за 24 мес наблюдения — достоверно более выражены по сравнению с остальными группами.

Таким образом, результаты большинства существующих исследований подтверждают положительное воздействие ГК на показатели МПКТ и биохимические маркеры костного ремоделирования. Отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани или же отсутствие какого-либо эффекта может быть связано с видом или способом введения контрацептива, что требует проведения дальнейших исследований.

Влияние ГК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде

При анализе влияния ОК на показатели костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде положительный эффект их приема доказан как в рандомизированных (Volpe A. et al., 1997), так и в проспективных (Shargil A.A. 1985; Gambacciani M. et al., 1994, 2000) и одномоментных (Enzelsberger H. et al., 1988; Turpurainen M. et al., 1994; Masaryk P. et al., 1998) исследованиях. Однако существуют данные, которые ставят под сомнение положительное воздействие ОК на показатели МПКТ (Volpe A. et al., 1993; Fortney J.A. et al., 1994; Beksinska M.E. et al., 2005). Исследований, результаты которых свидетельствуют об отрицательном влиянии ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузе, в доступных литературных источниках нами не выявлено.

Единственное обнаруженное 36-месячное рандомизированное сравнительное исследование, касающееся влияния ОК на состояние костной ткани, было проведено с участием 17 женщин в перименопаузальном периоде в возрасте 46–53 лет (Volpe A. et al., 1997). В результате было выявлено недостоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника в группе, принимающей ОК, тогда как в контрольной установлено достоверное их снижение.

Положительный эффект ОК продемонстрирован в одномоментном мультицентровом исследовании, в которое вошли 2038 женщин (98 в пери- и 1940 в постменопаузальном периоде), участвовавших в исследовании EVOS (Masaryk P. et al., 1998). У пациенток, принимавших ОК (18,3%), отмечено повышение (на 0,029 г/см²) показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с таковыми у лиц, никогда не использовавших ГК.

В другом одномоментном исследовании (Turpurainen M. et al., 1994) обследовали 3222 женщины в перименопаузальном периоде. Из них 29% — когда-либо в прошлом использовали ОК (содержащие 50 мкг и меньше ЭЭ), 7,4% — принимали их в течение более 6 лет. Средний возраст участниц составил 53,4 года. В ходе исследования установлены слабо выраженные, однако статистически достоверные различия показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, принимавших ОК, по сравнению с женщинами, никогда их не использовавшими ($1,13 \pm 0,16$ г/см² и $1,12 \pm 0,16$ г/см² соответственно; $p = 0,014$). В одномоментном исследовании H. Enzelsberger et al. (1988) также показано, что прием ОК в течение более 10 лет ассоциирован с увеличением МПКТ.

Изучению влияния приема ОК на состояние костной ткани посвящено также одномоментное исследование в параллельных группах (Ulrich C.M. et al., 1996), проведенное с участием 25 пожилых женщин (средний возраст — 72 года) и 25 их дочерей, находившихся в перименопаузальном периоде (средний возраст — 41 год). В данном исследовании не установлено достоверных отличий показателей МПКТ аксиального и периферического скелета у пациенток в зависимости от факта приема ГК. Значения МПКТ у пожилых женщин положительно коррелировали с уровнем потребления кальция после 60 лет, массой тела, применением заместительной гормональной терапии на момент исследования и фактом использования ОК в прошлом, а МПКТ аксиального скелета — с показателями массы тела и приемом ОК в анамнезе.

Однако имеются данные, свидетельствующие о слабом, недостоверном влиянии ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузальном периоде. Так, в исследование, проведенное J.A. Fortney et al. (1994), вошли 352 пациентки в перименопаузальном периоде в возрасте 40–54 лет, которые были разделены на две группы: принимавшие когда-либо ОК и никогда не принимавшие их. Было установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ позвоночника у лиц, использующих ОК в течение более длительного времени и применяющих их в недавнем прошлом, по сравнению с женщинами, никогда не получавшими ОК. Отсутствие положительного эффекта приема ОК подтверждают и данные других исследований (Beksinska M.E. et al., 2005).

Результаты большинства существующих проспективных исследований все же свидетельствуют о положительном влиянии приема ОК на состояние костной ткани у женщин в перименопаузе. В 36-месячном проспективном исследовании приняли участие 200 пациенток в перименопаузальном периоде в возрасте 41–49 лет (Shargil A.A., 1985), которые принимали трехфазный ОК, содержащий ЭЭ и левоноргестрел. В результате достоверных изменений показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника не выявлено. При этом в контрольной группе



отмечено их снижение на 6%. Кроме того, в двух-летнем проспективном исследовании с участием 37 женщин в перименопаузальном периоде в возрасте 45-48 лет (Volpe A. et al., 1993), принимающих 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника на 8%.

Значительный интерес представляет собой серия 24-месячных проспективных кальций-контролируемых исследований, проведенных M. Gambacciani. Так, при обследовании 32 женщин в перименопаузальном периоде с олигоменореей, получающих 30 мкг ЭЭ и 75 мкг гестодена или 500 мг ионизированного кальция (Gambacciani M. et al., 1994), выявлено достоверное повышение показателей МПКТ лучевой кости у пациенток, принимающих ОК, по сравнению с группой, использующей препарат кальция. У женщин с олигоменореей, несмотря на дополнительный прием кальция (500 мг/сут), на фоне достоверного ($p < 0,001$) повышения уровня биохимических маркеров костного ремоделирования отмечено достоверное уменьшение МПКТ (-3,4% за 24 мес; $p < 0,001$). Вместе с тем у лиц, принимающих низкодозированные ОК, выявлено достоверное снижение биохимических показателей костного метаболизма и незначительно выраженное, однако достоверное увеличение МПКТ (+1,71%, $p < 0,01$).

В другом 24-месячном проспективном кальций-контролируемом исследовании (Gambacciani M. et al., 1994) приняли участие 90 женщин в перименопаузальном периоде (27 — с нормальным МЦ, 54 — с олигоменореей), которые принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела, или препараты кальция. В результате также было выявлено повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника у пациенток, использующих ОК, и их снижение в группе, получающей кальций. У лиц с олигоменореей, принимающих препараты кальция, установлено снижение уровня гидроксипролина в моче и остеокальцина в сыворотке крови параллельно с достоверным уменьшением МПКТ позвоночника ($p < 0,0001$). В то же время у пациенток, получавших ОК, при отсутствии достоверной динамики уровня остеокальцина отмечено снижение показателей суточной экскреции гидроксипролина на фоне достоверного ($p < 0,001$) увеличения МПКТ поясничного отдела позвоночника.

Еще одно проспективное кальций-контролируемое исследование, продолжавшееся в течение двух лет, было посвящено изучению эффективности дезогестрелсодержащего ОК (Gambacciani M. et al., 2000) у 55 здоровых женщин в перименопаузальном периоде (18 с нормальным МЦ, 37 с олигоменореей), получавших 20 мкг ЭЭ и 0,15 мг дезогестрела. В результате было выявлено, что у пациенток, принимающих ОК, отмечено достоверное повышение показателей МПКТ шейки бедренной кости по сравнению с исходными данными и их снижение в шейке бедренной кости, треугольнике Варда и трохантере у женщин, принимающих препараты каль-

ция. У пациенток с сохраненным МЦ не отмечено изменений его длительности, уровня гипоталамо-гипофизарных гормонов, показателей биохимических маркеров костного ремоделирования и МПКТ бедренной кости. Установлено, что у женщин с олигоменореей, использующих только препараты кальция, отмечается увеличение длительности МЦ со снижением уровня эстрадиола и повышением концентрации фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови ($p < 0,05$), а также достоверное увеличение суточной экскреции гидроксипролина и повышение содержания остеокальцина в сыворотке крови на фоне достоверного снижения показателей МПКТ бедренной кости ($p < 0,05$). У пациенток, принимающих ОК, уровни остеокальцина в крови и суточной экскреции гидроксипролина достоверно снижались ($p < 0,05$) на фоне достоверного увеличения ($p < 0,05$) МПКТ бедренной кости. Таким образом, авторами сделан вывод о том, что прием ОК в перименопаузальном периоде может способствовать предотвращению ускорения костного метаболизма и увеличивать МПКТ бедренной кости, оказывая влияние на регуляцию оварио-менструальной функции женщины.

Существует мнение, что назначение ДМПА в перименопаузальном периоде связано с низкими показателями МПКТ у женщин в постменопаузе, поскольку даже при отмене препарата до наступления менопаузы МПКТ не может самостоятельно восстановиться в этом возрастном периоде, для которого характерна хотя и медленная, но все же прогрессирующая потеря костной массы.

Результаты одномоментных и проспективных исследований, проведенных с участием женщин в перименопаузальном периоде, показали, что использование ДМПА связано с уменьшением МПКТ, которое, однако, нивелируется после прекращения приема препарата.

При обследовании 346 женщин в постменопаузальном периоде (Orr-Walker B.J. et al., 1998), часть из которых в перименопаузе получала ДМПА (средний возраст начала приема — 41 год, средняя длительность приема — 3 года), не обнаружено достоверных отличий МПКТ во всех измеряемых с помощью ДРА регионах у пациенток, использующих ДМПА, по сравнению с контролем. Не выявлено связи между МПКТ и длительностью применения ДМПА, возрастом прекращения или временем, прошедшим с момента прекращения использования ДМПА, и наступлением менопаузы.

Таким образом, большинство исследователей придерживается мнения о том, что прием ГК в перименопаузе, особенно у женщин с олигоменореей, снижает скорость потери костной ткани и оказывает положительное влияние на показатели МПКТ. Однако при назначении этой группы препаратов в перименопаузе следует учитывать их воздействие на липидный и углеводный обмен, систему коагуляции и фибринолиза, что требует индивидуализированного подхода.



Влияние ГК на состояние костной ткани у женщин с нарушениями оварио-менструального цикла и пищевого поведения

Согласно существующим в настоящее время классификациям, длительность нормального МЦ составляет 25-34 дня. При его продолжительности более 35 дней регистрируется олигоменорея, а при отсутствии менструации в течение 3 мес и более (после предшествующего регулярного МЦ) — вторичная аменорея.

В настоящее время существует достаточно исследований, посвященных изучению влияния ГК на состояние костной ткани у женщин с олиго- и аменореей различного генеза. Результаты большинства из них, в т.ч. рандомизированных (Hergenroeder A.C. et al., 1997; Castelo-Branco C. et al., 2001) и проспективных (De Cree C. et al., 1988; Gulekli B. et al., 1994; Haenggi W. et al., 1994; Cumming D.C., 1996; Rickenlund A. et al., 2004), свидетельствуют о положительном влиянии ГК на показатели МПКТ, а также на биохимические маркеры костного ремоделирования (Grinspoon S.K. et al., 2003). Однако при анализе литературных данных выявлены одно рандомизированное (Gibson J.H., 1999) и одно проспективное сравнительное исследование (Gremion G. et al., 2001), результаты которых указывают на отсутствие подобного эффекта. Исследований, демонстрирующих отрицательное влияние ГК на состояние костной ткани у больных аменореей, в доступных литературных источниках не выявлено.

Во всех исследованиях при сравнении МПКТ у женщин с олиго- или аменореей и здоровых пациенток обнаружено, что показатели МПКТ у больных аменореей достоверно ниже (Gulekli B. et al., 1994; Haenggi W. et al., 1994; Cumming D.C., 1996; Rickenlund A. et al., 2004).

В 12-месячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Hergenroeder A.C. et al., 1997) с участием 24 женщин с аменореей гипоталамического происхождения в возрасте 14-28 лет изучали состояние костной ткани в зависимости от вида получаемого контрацептива. Пациентки принимали ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и 0,5-1 мг норэтиндрона либо 10 мг медроксипрогестерона, либо плацебо. Установлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и всего скелета в группе, использующей ОК, были достоверно выше в сравнении с результатами в группах, принимающих медроксипрогестерон или плацебо, однако значения МПКТ шейки бедренной кости достоверно не отличались во всех трех группах. Через 12 мес исследования у пациенток, получавших медроксипрогестерон, не выявлено достоверных изменений МПКТ во всех измеряемых сегментах скелета.

Другое 12-месячное РКИ (Castelo-Branco C. et al., 2001) проводили с участием 64 женщин с олигоменореей гипоталамического происхождения в возрасте 19-35 лет, разделенных на три группы в зависимости от вида лечения: 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела, 20 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела и контроль. В ре-

зультате было установлено увеличение МПКТ поясничного отдела позвоночника в обеих группах, принимающих ОК (в первой — на 2,4%; во второй — на 2,5%), и снижение показателей в контрольной группе (1,2%; $p < 0,05$). Уровень кальция, фосфатов и остеокальцина в сыворотке крови достоверно снижался в группах, получавших ОК, тогда как в контрольной динамике показателей через 12 мес наблюдения не выявлено.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом 3-месячном исследовании, проведенном с участием 45 женщин с гипоталамической аменореей в возрасте 18-40 лет (Grinspoon S.K. et al., 2003), обследуемые были разделены на следующие группы: пациентки, принимающие трехфазный ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и норгестимата, и получающие плацебо. У женщин, использующих ОК, по сравнению с плацебо установлено достоверно более выраженное снижение уровня N-телопептида ($M \pm SD$: $-13,4 \pm 13,4$ и $1,2 \pm 23,8$ нмоль эквивалента костного коллагена/ммоль креатинина; $p = 0,001$), дезоксиридинолина ($-1,2 \pm 2,9$ и $-0,5 \pm 1,5$ нмоль/ммоль креатинина; $p = 0,02$), костноспецифической щелочной фосфатазы ($-5,1 \pm 3,5$ и $-0,4 \pm 3,1$ нг/мл; $p < 0,001$), остеокальцина ($-5,9 \pm 3,6$ и $-2,9 \pm 3,7$ нг/мл; $p = 0,016$) и пропептида проколлагена I типа ($-35,2 \pm 44,6$ и $-0,2 \pm 30,0$ нг/мл; $p = 0,025$).

Также было проведено 18-месячное РКИ с участием 34 женщин-атлетов с олиго- и аменореей (Gibson J.H., 1999), принимающих эстрогены (1 мг эстриола + 2 мг эстрадиола с 1-го по 12-й день МЦ; 1 мг эстриола + 2 мг эстрадиола + 1 мг норэтистерона ацетата с 13-го по 22-й день; 0,5 мг эстриола + 1 мг эстрадиола с 23-го по 28-й день) + 1000 мг кальция карбоната. Контрольную группу составили пациентки, не получавшие какого-либо лечения. В результате было установлено статистически недостоверное повышение показателей МПКТ по сравнению с исходными в группе, принимающей эстрогены.

В 12-месячном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании (Hergenroeder A.C. et al., 1997) с участием 24 женщин с аменореей гипоталамического происхождения в возрасте 14-28 лет проводили сравнительную оценку влияния приема 10 мг медроксипрогестерона ацетата и других ОК на состояние костной ткани. Так, было выявлено, что показатели МПКТ поясничного отдела позвоночника и всего скелета в группе, принимающей ОК, были достоверно выше по сравнению с результатами в группе медроксипрогестерона ацетата и плацебо, а показатели МПКТ шейки бедренной кости достоверно не отличались во всех группах. Вместе с тем за время наблюдения не установлено достоверных изменений во всех измеряемых участках скелета в группе, получавшей медроксипрогестерон.

В таблице 5 представлены результаты существующих проспективных исследований, в которых изучали влияние ОК на состояние костной ткани у женщин с олиго-/аменореей.



Нервная анорексия (НА) — это нарушение пищевого поведения, которое обычно манифестирует в подростковом и юношеском возрасте, характеризуется увлечением различными диетами, что приводит к потере массы тела, и часто сопровождается чрезмерными физическими упражнениями, усиленным желанием уменьшить вес и боязнью ожирения. У части пациентов периоды голодания перемежаются с периодами нормального питания. Риск развития этого заболевания среди молодых женщин составляет от 0,3 до 1%, при этом отмечается более высокая частота доклинической НА.

В настоящее время существуют противоречивые сведения о воздействии ГК на состояние костной ткани у женщин с НА. Результаты большинства исследований, в т.ч. рандомизированных (Klibanski A. et al., 1995; Gordon C.M. et al., 2002; Munoz M.T. et al., 2002; Golden N.H. et al., 2002; Grinspoon S. et al., 2002), свидетельствуют об отсутствии какого-либо влияния ГК на состояние костной ткани у данной категории пациенток, и только некоторые из них подтверждают их положительный эффект (Seeman E. et al., 1992; Karlsson M.K. et al., 2000).

Так, в одномоментном исследовании (Seeman E. et al., 1992) с участием 117 пациенток с первичной и вторичной аменореей, а также здоровых женщин (контроль), разделенных на группы в зависимости от приема ОК, установлено, что исходные значения МПКТ были достоверно выше у здоровых участниц по сравнению с соответствующими показателями у больных НА. МПКТ поясничного отдела позвоночника у лиц, принимающих ОК в течение $31,8 \pm 8,3$ мес, была достоверно выше по сравнению с женщинами, не использующими их ($1,14 \pm 0,05$ и $1,02 \pm 0,02$ г/см² соответственно; $p < 0,02$), но ниже, чем в группе контроля ($1,14 \pm 0,05$ и $1,27 \pm 1,02$ г/см², $p < 0,01$). В то же время достоверной динамики показателей МПКТ шейки бедренной кости под влиянием приема ОК не выявлено.

В другом одномоментном исследовании (Karlsson M.K. et al., 2000) приняли участие 366 женщин, среди которых были больные НА, принимающие и не принимающие ОК, а также пациентки с диагнозом НА в прошлом и здоровые женщины (контроль). В ходе исследования также выявлено, что показатели МПКТ у здоровых участниц были достоверно выше по сравнению с таковыми у больных НА. Снижение показателей МПКТ позвоночника и бедренной кости у пациенток с НА, не принимающих ОК, составило соответственно $-1,0 \pm 0,1$ г/см² ($p < 0,001$) и $-0,3 \pm 0,1$ г/см² ($p < 0,05$). Уменьшение МПКТ у женщин с НА, принимающих ОК, было менее выражено в поясничном отделе позвоночника ($-0,6 \pm 0,1$ SD; $p < 0,001$), но не в шейке бедренной кости ($-0,4 \pm 0,2$ г/см²; $p < 0,05$). У пациенток с НА, не принимающих ОК, МПКТ позвоночника и шейки бедренной кости составила $-1,6 \pm 0,1$ и $-1,1 \pm 0,1$ SD ($p < 0,001$). Менее выраженное снижение отмечено в группе, получавшей эстрогены: $-1,2 \pm 0,2$ и $-0,6 \pm 0,2$ SD ($p < 0,001$). Наименьшее снижение показателей

установлено у женщин с диагнозом НА в анамнезе: $-0,6 \pm 0,1$ ($p < 0,01$) и $-0,5 \pm 0,2$ SD ($p < 0,05$).

Результаты существующих на сегодняшний день рандомизированных исследований, в которых изучали влияние ГК на состояние костной ткани у пациенток с НА, свидетельствуют об отсутствии какого-либо эффекта. В 18-месячном проспективном РКИ А. Klibanski et al. (1995) приняли участие 48 женщин в возрасте 16-42 лет с НА, разделенных на три группы: получавшие 0,625 мг премарина и 5 мг провера, 35 мкг ЭЭ и контроль. В результате не было обнаружено достоверных изменений МПКТ в группе, принимавшей эстрогены, по сравнению с показателями группы контроля. В то же время было выявлено повышение показателей МПКТ на 4,0% у пациенток с исходно низкой массой тела (менее 70% от оптимальной), получавших эстрогены, тогда как у женщин из контрольной группы с исходно низкой массой тела (менее 70%), напротив, установлено уменьшение МПКТ на 20,1%. У участниц контрольной группы с самостоятельным восстановлением менструальной функции и исходными показателями массы тела более 70% от оптимальной отмечено увеличение МПКТ на 19,3%.

Другое 12-месячное рандомизированное проспективное сравнительное исследование (Gordon C.M. et al., 2002) было проведено с участием 51 женщины в возрасте 14-28 лет с НА. Все пациентки принимали ОК, содержащий 20 мкг ЭЭ и 0,1 мг левоноргестрела или 50 мг дегидроэпиандростерона. В ходе исследования установлено достоверное увеличение МПКТ всего скелета (+1,7%), недостоверное увеличение МПКТ позвоночника и снижение экскреции N-телопептида ($p < 0,05$) с мочой у участниц обеих групп, а также транзитное достоверное повышение уровня костноспецифической щелочной фосфатазы и остеокальцина (маркеров формирования костной ткани) на 6-м и 9-м месяце исследования у пациенток первой группы.

Влияние ГК изучали еще в одном 9-месячном рандомизированном проспективном исследовании (Grinspoon S. et al., 2002) с участием 60 женщин с НА. Пациентки были разделены на четыре группы: принимающие ОК, содержащий 35 мкг ЭЭ и 0,4 мг норэтиндрона; 30 мкг/кг рекомбинантного человеческого инсулиноподобного фактора роста I (РЧИПФР-I); 30 мкг/кг РЧИПФР-I, 35 мкг ЭЭ и 0,4 мг норэтиндрона, а также контроль (плацебо РЧИПФР-I, без ОК). Достоверного влияния ОК на показатели МПКТ во всех исследуемых с помощью ДРА участках скелета авторами не выявлено.

В 36-месячном проспективном исследовании с участием 50 женщин с НА в возрасте 13-21 года (Golden N.H. et al., 2002), получавших трехфазный ОК (35 мкг ЭЭ и норгестимат), монофазные ОК (35 мкг ЭЭ и 0,25 мг норгестимата, 30 мкг ЭЭ и 0,3 мг норгестрела, 30 мкг ЭЭ и 1,5 мг норэтиндрона, 30 мкг ЭЭ и 0,15 мг левоноргестрела, 20 мкг ЭЭ и 1 мг левоноргестрела) или не принимавших ОК (контроль), выявлено, что исходные показатели МПКТ



Таблица 5. Проспективные исследования по изучению влияния ГК на показатели костной ткани у женщин с олиго- и аменореей

Авторы	Дизайн исследования	Результаты
C. De Cree et al., 1988	8-месячное проспективное исследование 11 женщин-спортсменок с нарушением МЦ в возрасте 18-29 лет - две группы: 50 мкг ЭЭ + 2 мг ципротерона ацетата (n = 7), контроль (n = 4) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника), ОФА (лучевая кость)	Выявлено повышение показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника ($M \pm SD$) на $9,5 \pm 2,45\%$ в группе, принимавшей ОК, тогда как показатели кортикальной компьютерной томографии лучевой кости достоверно не изменились
B. Gulekli et al., 1994	36-месячное проспективное исследование 85 женщин с аменореей в прошлом (n = 33) или в настоящее время (n = 52) в возрасте 17-40 лет - средняя длительность аменореи 46,5 мес (8 мес – 21 год) - женщины, получавшие синтетические эстрогены (10-50 мкг ЭЭ) (n = 40); натуральные эстрогены (премарин или эстрадиола валерат) (n = 10); 50 мг трансдермального эстрадиола (n = 8); бромкриптин (n = 9); диетотерапию, направленную на прибавку массы тела (n = 6); контроль (n = 12) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника)	Обнаружено увеличение МПКТ у всех пациенток, получавших лечение, однако в группе, применявшей диетотерапию, оно было наиболее выражено на фоне клинически недостоверного снижения показателей в контрольной группе. Исходные значения МПКТ ($M \pm SD$) у женщин с аменореей были низкими и составляли $0,85 \pm 0,10$ г/см ² , однако после $19,6 \pm 7,5$ мес лечения они достоверно повысились до $0,89 \pm 0,10$ г/см ² ($p < 0,0005$), что соответствовало увеличению костной массы на 2,1% в год (95% ДИ: 1,5-2,8)
W. Haenggi et al., 1994	24-месячное проспективное исследование 21 женщина с аменореей гипоталамического или яичникового происхождения, 123 здоровые женщины (контроль) в возрасте 18-45 лет - две группы: 30 мкг ЭЭ + 0,15 мг дезогестрела (n = 15), контроль (n = 123) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости)	Исходные показатели МПКТ были ниже у женщин с аменореей по сравнению со здоровыми пациентками и составляли 85% ($p < 0,0001$) от показателя контроля в позвоночнике, 92% ($p < 0,02$) – в шейке бедренной кости, 90% ($p < 0,03$) – в треугольнике Варда, 92% ($p < 0,0001$) – в диафизе большеберцовой кости и 92% ($p < 0,03$) – в ее эпифизе. У лиц, принимающих ОК, установлено достоверное увеличение МПКТ (от 0,2 до 2,9%) в поясничном отделе позвоночника ($p < 0,0012$), треугольнике Варда ($p < 0,033$)
D.C. Cumming, 1996	24-месячное проспективное исследование 13 женщин, занимающихся бегом, с аменореей в возрасте 23-34 лет - три группы: 0,0625 мг конъюгированных эстрогенов (n = 6), 50 мкг трансдермального эстрадиола (n = 2), контроль (n = 5) - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, шейка бедренной кости, треугольник Варда)	Установлено достоверное увеличение МПКТ ($M \pm SEM$) позвоночника ($8,0 \pm 1,2\%$) и шейки бедренной кости ($4,1 \pm 0,3\%$) в группе, получающей эстрогены. Статистически недостоверное (менее 2,5%) уменьшение МПКТ позвоночника и бедренной кости наблюдалось в контрольной группе
A. Rickenlund et al., 2004	10-месячное проспективное исследование 38 участниц: 26 атлетов (13 с нормальным МЦ, 13 с олигоаменореей); 12 женщин в возрасте 16-35 лет, не занимающихся спортом, с нормальным МЦ - каждая группа получала 30 мкг ЭЭ + 150 мкг левоноргестрела - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, весь скелет)	В результате исследования отмечено увеличение МПКТ всего скелета у больных олиго-/аменореей с $1,14 \pm 0,08$ до $1,16 \pm 0,07$ г/см ² ; $p < 0,05$ (в наибольшей степени выражено у пациенток с исходно низкими показателями); увеличение МПКТ ($M \pm SD$) бедренной кости у женщин с нормальным МЦ с $1,31 \pm 0,07$ до $1,33 \pm 0,07$ г/см ² ; $p < 0,05$ (возможно, связанное с физической нагрузкой) и недостоверное повышение показателей МПКТ в позвоночнике в обеих группах. Достоверных изменений в контроле не выявлено
G. Gremion et al., 2001	12-месячное проспективное исследование 30 женщин, занимающихся бегом на длинные дистанции, в возрасте 19-37 лет - три группы: женщины, принимающие ОК; 10 пациенток, не получающих ОК, с нормальным МЦ; 11 – не использующих ОК, с олиго- или аменореей, длящейся более 12 мес - МИ: ДРА (поясничный отдел позвоночника, проксимальный отдел бедренной кости, середина бедренной кости), БХМ (остеокальцин)	У больных олиго-/аменореей установлено достоверное снижение показателей МПКТ по сравнению с женщинами с нормальным МЦ и пациентками, получающими ОК ($-0,49 \pm 0,012$; $-0,001 \pm 0,013$ и $0,014 \pm 0,012$ г/см ² соответственно; $p < 0,005$). При этом динамики показателей МПКТ во всех изучаемых сегментах в группе, принимающей ОК, не установлено. Отмечены более низкие показатели уровня остеокальцина у женщин, которые использовали ОК, по сравнению с двумя другими группами



у пациенток с НА были ниже по сравнению с референтной базой молодых женщин. При анализе динамики показателей МПКТ после приема ОК не отмечено достоверных изменений МПКТ поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости по сравнению с исходными данными в какой-либо из групп, получающих ОК, или в контрольной группе.

Результаты еще одного 12-месячного проспективного исследования, в которое вошли женщины, принимающие ОК, содержащий 50 мкг ЭЭ и 0,5 мг норгестрела (Munoz M.T. et al., 2002), не подтвердили достоверных изменений показателей МПКТ поясничного отдела позвоночника по сравнению с исходными данными.

Гормональная контрацепция и риск остеопоротических переломов

Немногочисленные литературные данные, касающиеся риска переломов у пациенток, использующих препараты гормональной контрацепции, также противоречивы. В проспективном исследовании С. Соопер et al. (1993) впервые изучена связь между приемом ОК и риском развития переломов среди 46 000 женщин, принимавших участие в Royal College of General Practitioners Oral Contraception Study в течение 482 083 человеко-лет наблюдения. В данном исследовании показано, что риск переломов был ниже у многорожавших, некурящих пациенток, а также у лиц с низкими социально-экономическими условиями жизни. С учетом данных факторов установлено, что женщины, принимавшие когда-либо таблетированные ОК, имели достоверно более высокий риск переломов по сравнению с участницами исследования, не получавшими ОК (ОР = 1,20; 95% ДИ: 1,08-1,34). Однако при анализе частоты переломов предплечья достоверного влияния ОК не отмечено.

Подобные результаты получены в другом проспективном исследовании, проведенном М. Vessey et al. (1998), в котором изучали частоту переломов различной локализации у 17 032 женщин, принимавших участие в Oxford-Family Planning Association contraceptive study с 1968 по 1994 г. (310 000 человеко-лет). У 1308 участниц зарегистрирован по крайней мере один перелом за период наблюдения. Наиболее частыми были переломы лучевой, локтевой, тарзальной и метатарзальной костей и лодыжки. При анализе всех случаев переломов было установлено достоверное повышение ($p = 0,001$) их риска при увеличении длительности приема ОК. Наиболее высокий риск переломов (1,3; 95% ДИ: 1,1-1,5) отмечен у пациенток, принимающих ОК на момент обследования или в недавнем прошлом. Кроме того, выявлено повышение риска переломов в целом на 20% у лиц, принимавших ОК когда-либо, по сравнению с женщинами, которые никогда не использовали их.

В исследовании Р. Vestergaard et al. (2006) вошли 64 548 пациенток, получивших переломы в 2000 г. Все они принимали ОК с 1996 по 2000 г. Кроме того, в исследовании участвовала еще 193 641 женщина

без переломов в анамнезе. Предварительный анализ результатов показал, что использование ОК в низких дозах ассоциировано с незначительным повышением риска переломов. Однако при стандартизации групп по ряду факторов (прием каких-либо других медикаментов, количество беременностей, предшествующие переломы, другие заболевания и ряд социальных факторов) не обнаружено возрастания риска переломов ни в одной из групп независимо от дозы приема ОК.

В популяционном исследовании случай-контроль, проведенном К. Michaelsson et al. (1999), изучали частоту переломов бедренной кости у шведских женщин в постменопаузальном периоде в возрасте 50-81 года, используя почтовый и телефонный опросы. Среди исследуемых 130 (11,6%) участниц в основной группе и 562 (19%) в контрольной когда-либо принимали ОК, что было связано со снижением частоты переломов бедренной кости на 25% (ОР = 0,75; 95% ДИ: 0,59-0,96). У пациенток, получающих ОК в высоких дозах (эквивалент ≥ 50 мкг ЭЭ в таблетке), риск развития переломов бедренной кости был на 44% ниже по сравнению с женщинами, которые никогда их не использовали (0,56; 95% ДИ: 0,42-0,75). В данном исследовании не выявлено различий в частоте переломов в зависимости от длительности применения ОК и времени, прошедшего с момента окончания их приема. Вместе с тем при сравнении показателей с данными пациенток, никогда не использовавших ОК, установлено, что риск развития переломов зависел от возраста: ОР = 0,69 (0,51-0,94) для лиц, принимающих ОК после 40 лет; 0,82 (0,57-1,16) для женщин, получавших ОК в 30-39 лет и 1,26 (0,76-2,09) для лиц моложе 30 лет.

ВОЗ 20-21 июня 2005 г. в Женеве провела согласительное совещание, в ходе которого была выполнена оценка существующих данных о связи между приемом препаратов гормональной контрацепции и состоянием костной ткани. В результате этого появились рекомендации ВОЗ касательно безопасности применения различных групп ГК в отношении костной ткани (www.who.int/reproductive-health). Основные положения данного документа изложены ниже.

Комбинированные методы контрацепции

- Прием КОК оказывает незначительное, клинически недостоверное влияние на костную ткань.
- При приеме ОК у девушек подросткового возраста могут наблюдаться более низкие показатели МПКТ, чем у их сверстниц, не использующих ОК. В то же время у женщин в перименопаузальном периоде показатели МПКТ несколько выше по сравнению с женщинами, не принимающими ОК.
- Имеется ограниченное количество исследований, в которых изучали частоту переломов у женщин, использующих ОК, и их результаты противоречивы. Данных о влиянии других форм комбинированной контрацепции (инъекционной, кожной, внутривлагалищной и др.) недостаточно или их не существует вообще.



Гестагенные контрацептивы

- Имплантаты, содержащие левоноргестрел, не оказывают отрицательного влияния на показатели МПКТ.
- Другие низкодозированные гестагенные контрацептивы (таблетки, другие имплантаты и внутриматочные системы, содержащие левоноргестрел) не обладают отрицательным воздействием на МПКТ, хотя данные относительно их безопасности в отношении костной ткани ограничены.
- Использование ДМПА у женщин приводит к гипоестрогении. Результаты некоторых исследований подтверждают отрицательное влияние ДМПА на показатели МПКТ. Применение ДМПА у лиц, не достигших пика костной массы, задерживает его формирование по сравнению с пациентками, не получающими данное лекарственное средство.
- В одномоментных исследованиях выявлено снижение МПКТ приблизительно на 0,5 SD в шейке бедренной кости и позвоночнике у женщин, длительно получающих ДМПА, по сравнению с пациентками, не использующими данный ГК. Результаты лонгитудинальных исследований у молодых женщин с задержкой менархе (> 18 лет) и подростков с менархе в возрасте < 18 лет демонстрируют потерю костной ткани на 5-7% (приблизительно 0,5 SD) в шейке бедренной кости и позвоночнике после 2-летнего постоянного применения ДМПА.
- Показатели МПКТ при прекращении использования ДМПА восстанавливаются, несмотря на возраст, за исключением женщин в перименопаузальном периоде. За период от 2 до 3 лет у молодых пациенток показатели МПКТ после прекращения применения ДМПА сравнимы с показателями у лиц, не получавших его, однако не ясно, достигают ли подростки, которые используют ДМПА, своего потенциального пика костной массы. У женщин, получающих ДМПА в перименопаузальном периоде, показатели МПКТ могут не успеть восстановиться перед вступлением в постменопаузу.
- Данных относительно влияния применения ДМПА в репродуктивном периоде на частоту переломов недостаточно, однако такой эффект маловероятен в связи с обратимостью действия ДМПА на костную ткань.
- Вследствие того, что сведения о влиянии других инъекционных гестагенных контрацептивов (НЭТ-ЭН) отсутствуют, данные, касающиеся ДМПА, могут быть применимы к НЭТ-ЭН.
- ДМПА является высокоэффективным и широкодоступным способом предупреждения беременности, что следует учитывать при выборе метода контрацепции.

В связи с вышеизложенным ВОЗ были сформулированы следующие рекомендации.

1. Не существует ограничений к использованию ДМПА, включая длительное применение, у женщин в возрасте 18-45 лет, которые выбрали данный метод контрацепции. При назначении ДМПА подросткам с показателями возраста менархе более 18 лет и женщинам старше 45 лет следует учитывать существующий риск переломов. В настоящее время имеются данные о безопасности длительного использования ДМПА, в связи с чем необходимо пересмотреть показания к применению данного метода в указанных возрастных группах с учетом рисков и преимуществ при продолжении терапии в каждом индивидуальном случае.

2. Рекомендации относительно ДМПА в той же степени касаются использования НЭТ-ЭН.

3. Не существует ограничений к применению других только прогестагенных контрацептивов среди женщин, желающих их принимать.

4. Не существует ограничений к использованию комбинированных ГК, включая длительное их применение, среди женщин, которые выбрали данный метод.

В 2007 г. основные положения о возможном влиянии контрацептивов на структурно-функциональное состояние костной ткани были пересмотрены в соответствии с обновленными данными проведенных исследований. В рекомендациях ВОЗ было отмечено, что женщины в возрасте 18-45 лет могут использовать ДМПА и другие инъекционные прогестинсодержащие ГК без каких-либо ограничений. Подростки и женщины старше 45 лет, получающие ДМПА и другие инъекционные ГК, могут применять их, даже учитывая данные о возможном снижении показателей МПКТ. Ни для каких других прогестиновых ГК не существует ограничений к использованию, связанных с их влиянием на состояние костной ткани. Для комбинированных методов контрацепции (при использовании эстрогенов и гестагена) при выборе их женщиной также не имеется каких-либо ограничений в отношении костной ткани.

Литература

1. Afghani A., Abbott A.V., Wiswell R.A. et al. Bone mineral density in Hispanic women: role of aerobic capacity, fat-free mass, and adiposity // Int. J. Sports Med.-2004.-25.-P.384-390.
2. Allali F., El Mansouri L., Abourazzak F.-Z. et al. The effect of past use of oral contraceptive on bone mineral density, bone biochemical markers and muscle strength in healthy pre and post menopausal women // BMC Womens Health.-2009.-9.-P.31-34.
3. Bedford J. L., Barr S.I. The relationship between 24-hr urinary cortisol and bone in healthy young women // Int. J. Behav. Med.-2010.-17 (3).-P.207-215.
4. Beksinska M.E., Smit J.A., Kleinschmidt I. et al. Bone mineral density in women aged 40-49 years using depot-medroxyprogesterone acetate, norethisterone enanthate or combined oral contraceptives for contraception // Contraception.-2005.-71.-P.170-175.
5. Berenson A.B., Breitkopf C.R., Grady J.J. et al. Effects of hormonal contraception on bone mineral density after 24 months of use // Obstet. Gynecol.-2004.-103.-P.899-8906.
6. Berenson A.B., Radecki C.M., Grady J.J. et al. A prospective, controlled study of the effects of hormonal contraception on bone mineral density // Obstet. Gynecol.-2001.-98.-P.576-582.
7. Berenson A.B., Rahman M., Breitkopf C.R. Effects of Depot Medroxyprogesterone Acetate and 20 µg Oral Contraceptives on Bone Mineral Density // Obstet Gynecol.-2008.-112(4).-P.788-799.



8. Burr D.B., Yoshikawa T., Teegarden D. et al. Exercise and oral contraceptive use suppress the normal age-related increase in bone mass and strength of the femoral neck in women 18–31 years of age // *Bone*.-2000.-27.-P.855–863.
9. Caird L.E., Reid-Thomas V., Hannan W.J. et al. Oral progestogen-only contraception may protect against loss of bone mass in breast-feeding women // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.-1994.-41.-P.739–745.
10. Castelo-Branco C., Martinez de Osaba M.J., Pons R. et al. Effects on bone mass of two oral contraceptives containing ethinylestradiol and cyproterone acetate or desogestrel: results of a 2-year follow-up // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*.-1998.-3.-P.79–84.
11. Castelo-Branco C., Vicente J.J., Pons F. et al. Bone mineral density in young, hypothalamic oligoamennorrheic women treated with oral contraceptives // *J. Reprod. Med.*-2001.-46.-P.875–879.
12. Cobb K.L., Kelsey J.L., Sidney S. et al. Oral contraceptives and bone mineral density in white and black women in CARDIA // *Osteoporos. Int.*-2002.-13.-P.893–900.
13. Cooper C., Hannaford P., Croft P., Kay C.R. Oral contraceptive pill use and fractures in women: a prospective study // *Bone*.-1993.-14 (1).-P.41–45.
14. Cromer B.A., Bonny A.E., Stager M. et al. Bone Mineral Density in Adolescent Females Using Injectable or Oral Contraceptives: A 24 Month Prospective Study // *Fertil. Steril.*-2008.-90(6).-P.2060–2067.
15. Cromer B.A., Blair J.M., Mahan J.D. et al. A prospective comparison of bone density in adolescent girls receiving depot medroxyprogesterone acetate, levonorgestrel, or oral contraceptives // *J. Pediatr.*-1996.-129.-P.671–676.
16. Cromer B.A., Stager M., Bonny A. et al. Depot medroxyprogesterone acetate, oral contraceptives and bone mineral density in a cohort of adolescent girls // *J. Adolesc. Health*.-2004.-35.-P.434–441.
17. Cumming D.C. Exercise associated amenorrhea, low bone density, and estrogen replacement therapy // *Arch. Intern. Med.*-1996.-156.-P.2193–2195.
18. De Cre C., Lewin R., Ostry M. Suitability of cyproterone acetate in the treatment of osteoporosis associated with athletic amenorrhea // *Int. J. Sports Med.*-1988.-9.-P.187–192.
19. Elg n C., Samsioe G., Dykes A.K. Influence of smoking and oral contraceptives on bone mineral density and bone remodeling in young women: a 2-year study // *Contraception*.-2003.-67.-P.439–447.
20. Endrikat J., Mih E., Dusterberg B. et al. A 3 year double-blind randomized controlled study on the influence of 2 oral contraceptives containing either 20 µg or 30 µg ethinylestradiol in combination with levonorgestrel on bone mineral density // *Contraception*.-2004.-69.-P.179–187.
21. Enzelsberger H., Metka M., Heytmanek G. et al. Influence of oral contraceptive use on bone density in climacteric women // *Maturitas*.-1988.-9.-P.375–378.
22. Fortney J.A., Feldblum P.J., Talmage R.V. et al. Bone mineral density and history of oral contraceptive use // *J. Reprod. Med.*-1994.-39.-P.105–109.
23. Gambacciani M., Ciapponi M., Cappagli B. et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on bone mineral density and metabolism // *Osteoporos. Int.*-2000.-11.-P.544–548.
24. Gambacciani M., Позвоночник А., Cappagli B. et al. Hormone replacement therapy in перименопаузальных women with a low dose oral contraceptive preparation: effects on bone mineral density and metabolism // *Maturitas*.-1994.-19.-P.125–131.
25. Gambacciani M., Позвоночник А., Taponeco F. et al. Longitudinal evaluation of perimenopausal vertebral bone loss: effects of a low-dose oral contraceptive preparation on BMD and metabolism // *Obstet. Gynecol.*-1994.-83.-P.392–396.
26. Garner P., Sornay-Rendu E., Delmas P.D. Decreased bone turnover in oral contraceptive users // *Bone*.-1995.-16.-P.499–503.
27. Gbolade B., Ellis S., Murby B. et al. Bone density in long term users of depot medroxyprogesterone acetate // *Br. J. Obstet. Gynaecol.*-1998.-105.-P.790–794.
28. Gibson J.H. Treatment of reduced bone mineral density in athletic amenorrhea: a pilot study // *Osteoporos. Int.*-1999.-10.-P.284–289.
29. Golden N.H., Lanzkowsky L., Scheibendach J. et al. The effect of estrogen-progestin treatment on bone mineral density in anorexia nervosa // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2002.-15.-P.135–143.
30. Goldsmith N.F., Johnston J.O. Bone mineral effects of oral contraceptives, pregnancy and lactation // *J. Bone Joint Surg.*-1975.-57.-P.657–668.
31. Gordon C.M., Grace E., Emans S.J. et al. Effects of oral dehydroepiandrosterone on bone density in young women with anorexia nervosa: a randomized trial // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2002.-87.-P.4935–4941.
32. Gremion G., Rizzoli R., Slosman D. et al. Oligo-amenorrheic long-distance runners may lose more bone in позвоночник than in femur // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2001.-33.-P.15–21.
33. Grinspoon S., Thomas L., Miller K. et al. Effects of recombinant human IGF-I and oral contraceptive administration on bone density in anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2002.-87.-P.2883–2891.
34. Grinspoon S.K., Friedman A.J., Miller K.K. et al. Effects of a triphasic combination oral contraceptive containing norgestimate/ethinyl estradiol on biochemical markers of bone metabolism in young women with osteopenia secondary to hypothalamic amenorrhea // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2003.-88.-P.3651–3656.
35. Guilbert E., Black A., Dunn S. et al. Missed hormonal contraceptives: new recommendations // *J. Obstet. Gynaecol. Can.*-2008.-30.-P.1050–1062.
36. Gulekli B., Davies M.C., Jacobs H.S. Effect of treatment on established osteoporosis in young women with amenorrhea // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*.-1994.-41.-P.275–281.
37. Haenggi W., Casez J.P., Birkhaeuser M.H. et al. Bone mineral density in young women with long-standing amenorrhea: limited effect of hormone replacement therapy with ethinylestradiol and desogestrel // *Osteoporos. Int.*-1994.-4.-P.99–103.
38. Hall M.L., Heavens J., Cullum I.D. et al. The range of bone density in normal British women // *Br. J. Radiol.*-1990.-63.-P.266–269.
39. Hartard M., Bottermann P., Bartenstein P. et al. Effects on bone mineral density of low-dosed oral contraceptives compared to and combined with physical activity // *Contraception*.-1997.-55.-P.87–90.
40. Hartard M., Kleinmond C., Kirchbichler A. et al. Age at first oral contraceptive use as a major determinant of vertebral bone mass in female endurance athletes // *Bone*.-2004.-35.-P.836–841.
41. Hawker G.A., Forsmo S., Cadarette S.M. et al. Correlates of forearm bone mineral density in young Norwegian women. *Am J Epidemiol* 2002;156:418–27.
42. Hergenroeder A.C., Smith E.O., Shypailo R. et al. Bone mineral changes in young women with hypothalamic amenorrhea treated with oral contraceptives, medroxyprogesterone, or placebo over 12 months. *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:1017–25.
43. Hreshchysyn M.M., Hopkins A., Zylstra S. et al. Associations of parity, breast-feeding, and birth control pills with lumbar spine and femoral neck bone densities // *Am. J. Obstet. Gynecol.*-1988.-159.-P.318–322.
44. Karlsson M.K., Weigall S.J., Duan Y. et al. Bone size and volumetric density in women with anorexia nervosa receiving estrogen replacement therapy and in women recovering from anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2000.-85.-P.3177–3182.
45. Kitai E., Blum M., Kaplan B. The bone sparing effect of oral contraceptive use in non-smoking women // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.*-1992.-19.-P.30–33.
46. Kleerekoper M., Brienza R.S., Schultz L.R. et al. Oral contraceptive use may protect against low bone mass: Henry Ford Hospital Osteoporosis Cooperative Research Group // *Arch. Intern. Med.*-1991.-151.-P.1971.
47. Klibanski A., Biller B.M., Schoenfeld D.A. et al. The effects of estrogen administration on trabecular bone loss in young women with anorexia nervosa // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-1995.-80.-P.898–904.
48. Kreipe R.E., Hicks D.G., Rosier R.N. et al. Preliminary findings on the effects of sex hormones on bone metabolism in anorexia nervosa // *J. Adolesc. Health*.-1993.-14.-P.319–324.
49. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration // *Climacteric*.-2005.-8 (Suppl 1).-P.3–63.
50. Laitinen K., Valimaki M., Keto P. Bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy Finnish women // *Calcif. Tissue Int.*-1991.-48.-P.224–231.
51. Lara-Torre E., Edwards C.P., Perlman S. et al. Bone mineral density in adolescent females using depot medroxyprogesterone acetate // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2004.-17.-P.17–21.
52. Lee J.K., Parisi S.M., Akers A.Y., Borrero S., Schwarz E.B. The Impact of Contraceptive Counseling in Primary Care on Contraceptive Use // *J. Gen. Intern. Med.*-2011.-26 (7).-P.731–736.
53. Lindsay R., Tohme J., Kanders B. The effect of oral contraceptive use on vertebral bone mass in pre- and post-menopausal women // *Contraception*.-1986.-34.-P.333–340.
54. Lloyd T., Buchanan J.R., Ursino G.R. et al. Long-term oral contraceptive use does not affect trabecular bone density // *Am J Obstet Gynecol.*-1989.-160.-P.402–404.
55. Lloyd T., Petit M.A., Lin H.M. et al. Lifestyle factors and the development of bone mass and bone strength in young women // *J. Pediatr.*-2004.-144.-P.776–782.
56. Lloyd T., Taylor D.S., Lin H.M. et al. Oral contraceptive use by teenage women does not affect peak bone mass: a longitudinal study // *Fertil. Steril.*-2000.-74.-P.734–738.
57. Mais V., Fruzzetti F., Ajossa S. et al. Bone metabolism in young women taking a monophasic pill containing 20 mcg ethinylestradiol: a prospective study // *Contraception*.-1993.-48.-P.445–452.



58. Masaryk P., Lunt M., Benevolenskaya L. et al. Effects of menstrual history and use of medications on bone mineral density: the EVOS Study // *Calcif. Tissue Int.*-1998.-63.-P.271-276.
59. Mazess R.B., Barden H.S. Bone density in premenopausal women: effects of age, dietary intake, physical activity, smoking, and birth control pills // *Am. J. Clin. Nutr.*-1991.-53.-P.132-142.
60. Meyer N.L., Shaw J.M., Manore M.M. et al. Bone mineral density of olympic-level female winter sport athletes // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2004.-36.-P.1594-1601.
61. Michaelsson K., Baron J.A., Farahmand B.Y. et al. Oral-contraceptive use and risk of hip fracture: a case-control study // *Lancet.*-1999.-353 (9163).-P.1481-1484.
62. Monteiro-Dantas C., Espejo-Arce X., Lui-Fil J.F. et al. A three-year longitudinal evaluation of the forearm bone density of users of etonogestrel- and levonorgestrel-releasing contraceptive implants // *Reprod Health.*-2007.-4.-P.11-16.
63. Muoz M.T., Morand G., Garcia-Centenera J.A. et al. The effects of estrogen administration on bone mineral density in adolescents with anorexia nervosa // *Eur. J. Endocrinol.*-2002.-146.-P.45-50.
64. Murphy S., Khaw K.T., Compston J.E. Lack of relationship between hip and позвоночник bone mineral density and oral contraceptive use // *Eur. J. Clin. Invest.*-1993.-23.-P.108-111.
65. Naessen T., Olsson S.E., Gudmundsson J. Differential effects on bone density of progestogen-only methods for contraception in premenopausal women // *Contraception.*-1995.-52.-P.35-39.
66. Nappi C., Di Spiezo Sardo A., Acunzo G. et al. Effects of a low-dose and ultra-low-dose combined oral contraceptive use on bone turnover and bone mineral density in young fertile women: a prospective controlled randomized study // *Contraception.*-2003.-67.-P.355-359.
67. Nappi C., Di Spiezo Sardo A., Greco E. et al. Effects of an oral contraceptive containing drospirenone on bone turnover and bone mineral density // *Obstet. Gynecol.*-2005.-105.-P.53-60.
68. Orr-Walker B.J., Evans M.C., Ames R.W. et al. The effect of past use of the injectable contraceptive depot medroxyprogesterone acetate on bone mineral density in normal post-menopausal women // *Clin. Endocrinol. (Oxf)*-1998.-49.-P.615-618.
69. Ott S.M., Scholes D., Lacroix A.Z. et al. Effects of oral contraceptive use on bone biochemical markers in young women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2001.-86.-P.179-185.
70. Paoletti A.M., Orr M., Floris S. et al. Evidence that treatment with monophasic oral contraceptive formulations containing ethinylestradiol plus gestodene reduces bone resorption in young women // *Contraception.*-2000.-61.-P.259-263.
71. Paoletti A.M., Orr M., Lello S. et al. Short-term variations in bone remodeling markers of an oral contraception formulation containing 3 mg of drospirenone plus 30 microg of ethinyl estradiol: observational study in young postadolescent women // *Contraception.*-2004.-70.-P.293-298.
72. Pasco J.A., Kotowicz M.A., Henry M.J. et al. Oral contraceptives and bone mineral density: a population-based study // *Am. J. Obstet. Gynecol.*-2000.-182.-P.265-269.
73. Perrotti M., Bahamondes L., Petta C. et al. Forearm bone density in long-term users of oral combined contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate // *Fertil. Steril.*-2001.-76.-P.469-773.
74. Petitti D.B., Piaggio G., Mehta S. et al. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population // *Obstet. Gynecol.*-2000.-95.-P.736-744.
75. Polatti F., Perotti F., Filippa N. et al. Bone mass and long-term monophasic oral contraceptive treatment in young women // *Contraception.*-1995.-51.-P.221-224.
76. Prior J.C., Kirkland S.A., Joseph L. et al. Oral contraceptive use and bone mineral density in premenopausal women: cross-sectional, population-based data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study // *CMAJ.*-2001.-165.-P.1023-1029.
77. Recker R.R., Davies K.M., Hinders S.M. et al. Bone gain in young adult women // *JAMA.*-1992.-268.-P.2403-2408.
78. Reed S.D., Scholes D., LaCroix A.Z. et al. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use // *Contraception.*-2003.-68.-P.177-182.
79. Rickenlund A., Carlstrom K., Ekblom B. et al. Effects of oral contraceptives on body composition and physical performance in female athletes // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2004.-89.-P.4364-4370.
80. Rome E., Ziegler J., Secic M. et al. Bone biochemical markers in adolescent girls using either depot medroxyprogesterone acetate or an oral contraceptive // *J. Pediatr. Adolesc. Gynecol.*-2004.-17.-P.373-377.
81. Ruffing J.A., Nieves J. W., Zion M. et al. The influence of life-style, menstrual function and oral contraceptive use on bone mass and size in female military cadets // *Nutr. Metab.*-2007.-P.4-17.
82. Scholes D., Hubbard R.A., Ichikawa L.E. et al. Oral Contraceptive Use and Bone Density Change in Adolescent and Young Adult Women: A Prospective Study of Age, Hormone Dose, and Discontinuation // *J. Clin. Endocrinol. Metab.*-2011.-96(9).-P.1380-1387.
83. Scholes D., Ichikawa L., LaCroix A.Z. et al. Oral contraceptive use and bone density in adolescent and young adult women // *Contraception.*-2010.-81(1).-P.35-42.
84. Seeman E., Szmukler G.I., Formica C. et al. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise // *J. Bone Miner. Res.*-1992.-7.-P.1467-1474.
85. Shargil A.A. Hormone replacement therapy in perimenopausal women with a triphasic contraceptive compound: a three year prospective study. *Int J Fertil* 1985;30:15.
86. Sowers M., Wallace R.B., Lenke J.H. Correlates of forearm bone mass among women during maximal bone mineralization // *Prev. Med.*-1985.-14.-P.585-596.
87. Stevenson J.C., Lees B., Devenport M. et al. Determinants of bone density in normal women: risk factors for future osteoporosis // *BMJ.*-1989.-298.-P.924-928.
88. Sundgot-Borgen J., Torstveit M.K. Prevalence of eating disorders in elite athletes is higher than in the general population // *Clin. J. Sport Med.*-2004.-14.-P.25-32.
89. Tuppurainen M., Kroger H., Saarikoski S. et al. The effect of previous oral contraceptive use on bone mineral density in perimenopausal women // *Osteoporos. Int.*-1994.-4.-P.93-98.
90. Ulrich C.M., Georgiou C.C., Snow-Harter C.M. et al. Bone mineral density in mother-daughter pairs: relations to lifetime exercise, lifetime milk consumption, and calcium supplements // *Am. J. Clin. Nutr.*-1996.-63.-P.72-79.
91. Vessey M., Mant J., Painter R. Oral contraception and other factors in relation to hospital referral for fracture. Findings in a large cohort study // *Contraception.*-1998.-57 (4).-P.231-235.
92. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Oral contraceptive use and risk of fractures // *Contraception.*-2006.-73 (6).-P.571-576.
93. Volpe A., Amram A., Cagnacci A. et al. Biochemical aspects of hormonal contraception: effects on bone mineral density and metabolism // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care.*-1997.-2.-P.123-126.
94. Volpe A., Silferi M., Genazzani A.D. et al. Contraception in older women // *Contraception.*-1993.-47.-P.229-239.
95. Wallace L.S., Ballard J.E. Lifetime physical activity and calcium intake related to bone density in young women // *J. Women Health Gend. Based Med.*-2002.-11.-P.389-398.
96. Wanichsetakul P., Kamudhamar A., Watanarunagkaut P. et al. Bone mineral density at various anatomic bone sites in women receiving combined oral contraceptives and depot medroxyprogesterone acetate for contraception // *Contraception.*-2002.-65.-P.407-410.
97. Weaver C.M., Teegarden D., Lyle R.M. et al. Impact of exercise on bone health and contraindication of oral contraceptive use in young women // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2001.-33.-P.873-880.
98. WHO Statement on Hormonal Contraception and Bone Health, http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/hc_bone_health/en/index.html, 2005.
99. WHO Statement on Hormonal Contraception and Bone Health, http://www.who.int/reproductivehealth/topics/family_planning/pbrief_bonehealth.pdf, 2007.
100. WHO, http://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888/en/ 4th. Geneva: WHO; 2009. Medical eligibility criteria for contraceptive use.
101. Wiegatz I., Thaler C.J. Hormonal Contraception—What Kind, When, and for Whom? // *Dtsch. Arztebl. Int.*-2011.-108 (28-29).-P.495-506.
102. Wilkins K., Johansen H., Beaudet M.P. et al. Oral contraceptive use // *Health Rep.*-2001.-11.-P.25-37.
103. Zanker C.L., Cooke C.B., Truscott J.G. et al. Annual changes of bone density over 12 years in an amenorrheic athlete // *Med. Sci. Sports Exerc.*-2004.-36.-P.137-142.

Ми знаємо, що допоможе зменшити інтимні симптоми менопаузи



✓ Сухість, зуд, печіння, легке нетримання сечі у жінок після 45 – наслідок згасання функції яєчників і дефіциту естрогенів¹

✓ Овестин® (естріол) компенсує дефіцит естрогенів та сприяє відновленню слизової оболонки піхви, нижніх відділів сечостатевої системи, тону м'язів тазового дна і усуває неприємні інтимні симптоми менопаузи¹

Овестин®
(естріол)

Щоб завжди залишатися жінкою!

Без рецепта

Овестин®
(естріол)

– перевірений настільки, що його відпускають з аптек без рецепта!²

Частота зареєстрованих побічних явищ на

Овестин®
(естріол)

менше 1 на 1 000 000 курсів лікування!³

Застосовується місцево

>50
років

Вперше зареєстрований більше 50 років тому та на даний час застосовується у 70 країнах світу⁵



Дізнайся, як застосовувати,
на www.menopause.in.ua



Спосіб застосування та дози. Супозиторії Овестин® (естріол) та крем Овестин® (естріол) з апплікатором слід вводити у піхву на ніч перед сном. Перші два тижні 1 свічка (або 1 доза крему) вводиться щоденно, далі використовується підтримуюча доза 1 свічка (1 доза крему) 2 рази на тиждень. Середня роздрібна ціна за 1 свічку станом на 1 січня 2013 року становить 11 грн 70 коп. Запитуйте Овестин® (естріол) в аптеках Вашого міста. Перелік літератури: 1. Серов В. Акушерство, гінекологія, репродуктологія, 2010. 1 (4), 21-36. 2. Інструкція по медичному застосуванню препарату Овестин (естріол) 3. Periodic safety update report for Ovestin. Data on file 2010. 4. Ціна розрахована на основі даних інформаційно-аналітичної системи дослідження ринку «PharmXplorer»/«Фармстандарт» компанії «Proxima Research», дослідження «Роздрібна реалізація, Sales out», результати 52 тижня 2012. 5. MSD internal data based on marketing research data, 2012.

Авторські права ©2013 ТОВ «МСД Україна». Всі права захищені. 03038, м. Київ, вул. Амосова, 12, буд. 1, 3-й поверх. Тел./факс (044) 393 74 80/81. Овестин®, діюча речовина: естріол. Супозиторії вагінальні по 0,5 мг №15, РП. № UA/2281/02/01, видане МОЗ України, від 03.02.2012. Крем вагінальний, 1 мг/г по 15г у тубах з апплікатором, РП. № UA/2281/03/01, видане МОЗ України, від 25.08.2008. Виробник: Н.В. Органон, Юнітер Індастріс, Органон (Ірландія) ЛТД. Реклама лікарського засобу. Відпускається без рецепта лікаря. Інформація для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях та симпозиумах на медичну тематику. MCC-UKR-OVE-021-12.04/13.



Лікування пухлиноподібних уражень яєчників у жінок репродуктивного віку

В.К. Кондратюк, д.мед.н., відділення планування сім'ї, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України»; О.В. Донцова, медична лабораторія «Сінево»

Дослідження молекулярних механізмів проліферації (гіперпластичних процесів) та пошук шляхів їх фармакологічної корекції — одна із сучасних галузей медицини, що інтенсивно та динамічно розвивається [1, 2].

Порушення механізмів клітинного росту та поділу лежить в основі розвитку більшості гіперпластичних процесів, які в подальшому можуть реалізуватися у передпухлинну та пухлинну патологію [1, 3]. Основними ланками патогенезу гіперпластичних та неопластичних захворювань є патологічна клітинна проліферація, пригнічення апоптотичної клітинної загибелі, патологічний неоангіогенез та підвищення інвазивної клітинної активності [4, 5].

Протягом останніх років значно змінилися традиційні підходи до лікування багатьох гінекологічних захворювань у жінок репродуктивного віку, зокрема пухлиноподібних уражень яєчників (ППУЯ). Сьогодні перевага надається консервативним органозберігаючим методам терапії, які є патогенетично обґрунтованими і спрямовані на профілактику рецидивів та ускладнень [6-8].

Безперечно, цінність діагностичного пошуку за наявності пухлин та ППУЯ полягає не лише в констатації наявності патологічного процесу, а й у визначенні його характеру. Значні успіхи сучасної медицини у сфері діагностики, моніторингу та органозберігаючого лікування за наявності доброякісних пухлин і ППУЯ пов'язані з практичним використанням пухлиноспецифічних біомаркерів.

Пухлинним маркером (онкомаркером) називають будь-яку білкову субстанцію, яка з'являється в онкологічного хворого і корелює з наявністю пухлини, ступенем її поширення і регресією в результаті лікування [12].

R. Bast 1981 р. відкрив онкомаркер СА 125 — онкофетальний білок, що за хімічною природою є високомолекулярним глікопротеїном. Період його біологічного напівжиття становить 4-5 діб. Відомо, що СА 125 має дві форми — вільну і мембранозв'язану. В останній цей білок локалізований на поверхні епітелію деяких органів — бронхів, молочних і потових залоз, шийки матки, маткових труб, яєчників, а також тканини ендометрія. У вільній формі СА 125 виявлено у ряді біологічних рідин — бронхо-альвеолярній, внутрішньочеревній, плевральній, у слині, а також у грудному молоці та вагінальному секреті.

Клінічна інтерпретація результатів дослідження рівня СА 125 здійснюється з використанням спеціальної шкали (табл.).

Таблиця. Діагностична шкала рівнів СА 125 у сироватці крові

Кваліфікаційний варіант рівня		
Референсний	Граничний («сіра зона»)	Патологічний
Аналітичний варіант рівня (Од/мл)		
≤ 35	> 35-65	> 65

Рівень СА 125 ≤ 35 Од/мл прийнято вважати референсним або дискримінаційним, оскільки його реєструють у сироватці крові 95% здорових жінок. У радикально прооперованих хворих з приводу раку яєчників дискримінаційний рівень СА 125 знижується до 5 Од/мл (ефект видалення матки). Максимальне значення діапазону концентрацій, що визначається у вищезгаданій категорії пацієнток, а також при доброякісних новоутвореннях яєчників, становить 65 Од/мл. Таким чином, інтервал > 35-65 Од/мл повинен розглядатися як «сіра зона» (cut-off) онкомаркеру, що безпосередньо межує з його патологічним (> 65 Од/мл) рівнем.

Виражена гетерогенність концентрування СА 125 в тканинах організму пояснює природу підвищення його рівня не тільки при злоякісних новоутвореннях яєчників, але і на фоні досить широкого кола інших захворювань і патологічних станів [13], таких як:

- запальна патологія органів черевної порожнини:
 - асцит різної етіології;
 - перитоніт;
 - гострий панкреатит;
 - ниркова недостатність;
 - рак тіла і шийки матки;
 - гепатит і цироз печінки;
 - ендометріоз II і III стадій;
- злоякісні негінекологічні пухлини залозистого генезу:
 - легенів і плеври;
 - молочної залози;
 - сечоводів;
 - шлунково-кишкового тракту.

Онкомаркер HE4 (human epididymis protein 4), або секреторний білок 4 епідидиміса, — це глікопротеїн, що належить до сімейства протеїназ. У додатку



яєчка він бере участь у дозріванні сперми та, ймовірно, має антимікробну і протизапальну активність. У нормі HE4 утворюється в невеликих кількостях у клітинах епітелію верхніх дихальних шляхів, особливо трахеї, підшлункової залози і репродуктивних органів (фаллопієві труби, ендометрій, ендочервікс). Значне підвищення рівня HE4 спостерігається при раку яєчників і ендометрія, рідко — при аденокарциномі легенів [14].

Чутливість онкомаркеру HE4 набагато вища, ніж СА 125. Наприклад, при специфічності 96% чутливість HE4 становить 82,7% на ранніх стадіях пухлини та 92,5% — на пізніх у порівнянні з СА 125 — 45,9 і 58,5% відповідно [15]. Крім того, показано, що рівень HE4 підвищений приблизно у половини пацієнток з раком яєчників, у яких концентрація СА 125 залишалася в нормі.

Одночасне визначення двох маркерів (СА 125 і HE4) підвищує діагностичну значимість дослідження, адже дає змогу виявити рак на ранніх стадіях, коли ймовірність успішного лікування вища. Для розрахунку ризику наявності злоякісної пухлини розроблено спеціальний алгоритм Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA). Він включає значення концентрацій онкомаркерів HE4 і СА 125, а також менопаузальний статус пацієнтки. Індекс ROMA дає можливість розрахувати ймовірність епітеліального раку яєчників і розподілити хворих на групи ризику на підставі отриманих результатів.

Багатофакторність у патогенезі розвитку ППУЯ (фолікулярні, ендометріюїдні, параоваріальні кісти, кісти жовтого тіла) пояснюється морфологічними особливостями їх будови, неоднорідністю рецепторного апарату, що обумовлює темп, характер росту ураження та клінічні прояви [9, 10].

Цілком очевидно, що для ефективного лікування гіперпластичних захворювань проводиться пошук нових підходів, які базуються на застосуванні гормональних препаратів з мультифокальною цільовою (таргетною) корекцією сигнальних механізмів виникнення патологічного клітинного росту [10, 11]. Перспективними у цьому відношенні є фітотриєнти з доведеним антипроліферативним (проти-пухлинним) механізмом дії. Особливо успішним є їх поєднання, оскільки окремі протипухлинні властивості даних речовин є взаємодоповнюючими та взаємопідсилюючими. За рахунок того, що фітотриєнти абсолютно безпечні та нетоксичні, вони є основою для створення мультифокальних таргетних фармакологічних засобів, які одночасно діють на декілька молекулярних мішеней патологічних молекулярних механізмів захворювання [1, 11].

Мета дослідження полягала в оцінці результатів лікування пацієнток репродуктивного віку з ППУЯ.

Матеріали та методи дослідження

У ході виконання дослідження було проведено клініко-інструментальне та лабораторне обстеження у 350 жінок фертильного віку з ППУЯ: з фолікулярними кістами — у 130 (37,2%) пацієнток, ендоме-

тріюїдними — у 84 (24,0%), кістами жовтого тіла — у 82 (23,4%), параоваріальними кістами — у 21 (6,0%) та поєднаними формами ППУЯ — у 33 (9,4%) осіб.

Середній вік жінок становив 27 ± 6 років. У пацієнток детально вивчено анамнез життя, проаналізовано особливості гінекологічних та соматичних захворювань, менструальної, статеві та генеративної функцій. Хворим було проведено загальноклінічні обстеження, ехографію та доплерометрію органів малого таза, визначення онкомаркерів СА 125 і HE4, оцінку гормонального гомеостазу, за показаннями — дослідження стану матки і прохідності маткових труб (метросальпінгографія, гістероскопія).

Результати дослідження та їх обговорення

Після встановлення діагнозу ППУЯ індивідуально для кожної хворої було призначено комплекс консервативної терапії з огляду на виявлені порушення усіх ланок репродуктивної системи.

За наявності скарг на біль внизу живота, обумовлений запальним процесом, проводилося комплексне протизапальне лікування з урахуванням антибіотикограми на фоні застосування імуномодулятора циклоферону, а також антимікотична, десенсибілізуюча та гепатопротекторна терапія.

Елімінацію патогенів, яку оцінювали за результатами контрольного бактеріологічного та вірусологічного дослідження через 3-4 тиж після проведеного лікування, було діагностовано у 78,4% пацієнток. Протизапальна терапія дала позитивний ефект (повний або частковий регрес ППУЯ) у 72,6% хворих. Після відновлення мікробіоценозу для забезпечення повноцінного функціонування жовтого тіла жінкам призначали прогестини з 16-го по 25-й день менструального циклу протягом 3-6 міс.

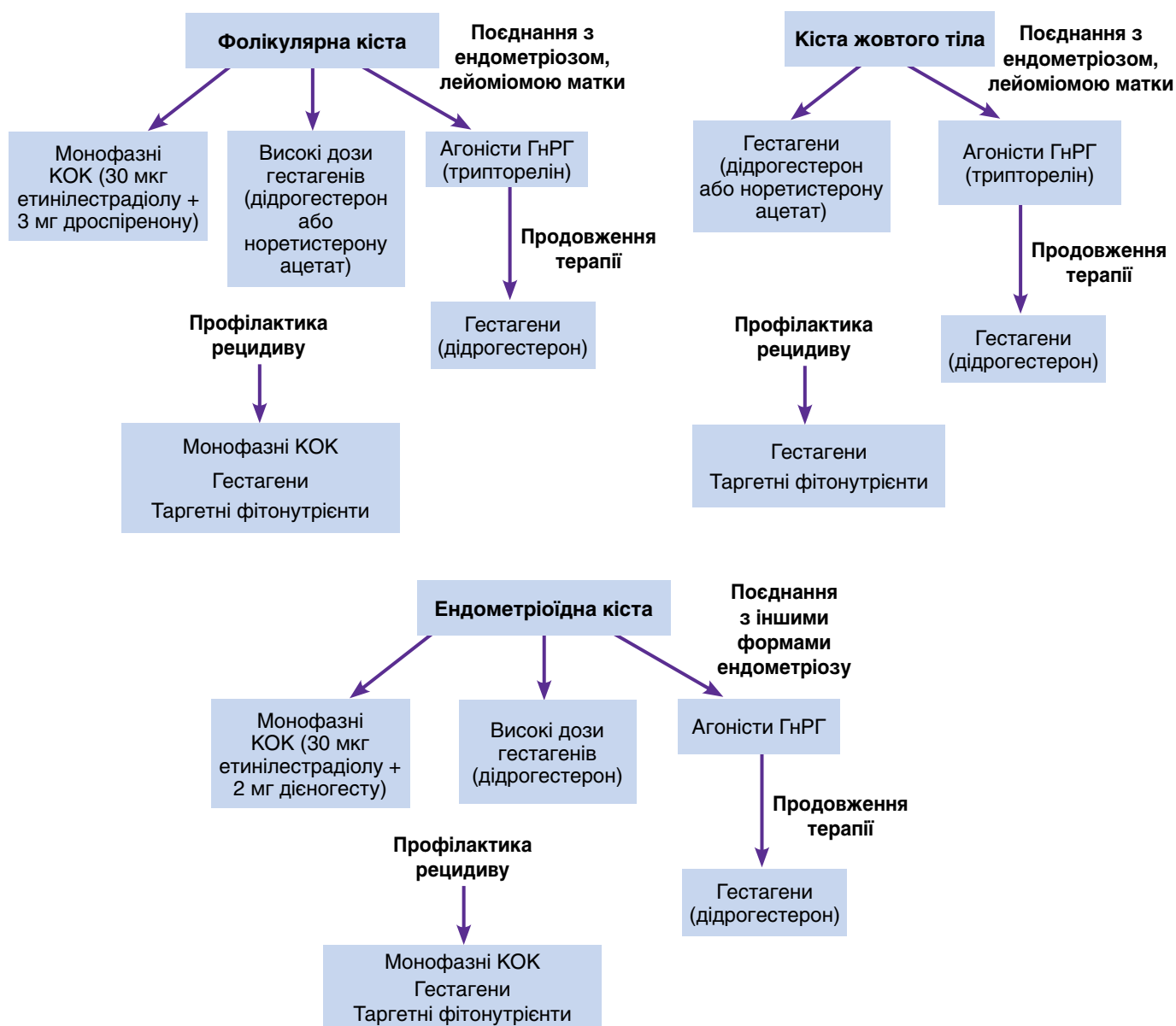
Гормональне лікування отримали 172 пацієнтки з ППУЯ. Аналіз частоти застосування гормональних препаратів у жінок репродуктивного віку з ППУЯ залежно від його типу показав, що гормональну терапію фолікулярних кіст було проведено із застосуванням комбінованих оральних контрацептивів (КОК) у 86,8% пацієнток; прогестини були призначені 10,3% осіб; у 2,9% хворих використовували агоністи гонадотропін-релізінг гормону (ГнРГ) у зв'язку з наявністю у них вузлової лейоміоми матки (схема).

Для лікування кіст жовтого тіла у 90,0% жінок були призначені гестагени. Показанням до застосування агоністів ГнРГ у 10,0% пацієнток було поєднання фолікулярних кіст з лейоміомою матки. За наявності ендометріюїдних кіст розмірами до 3,5 см КОК були призначені 17,9% хворих: у семи випадках при поєднанні ендометріюїдних кіст з аденоміозом та у восьми — з непрохідністю маткових труб (підготовка до проведення програм допоміжних репродуктивних технологій).

Прогестини у цій групі пацієнток були застосовані у 25,0% випадків за наявності ендометріюїдних кіст розмірами від 3,5 до 5 см або при поєднанні даного типу ППУЯ з аденоміозом. Високий (58,3%)



Схема. Алгоритм консервативной терапии ППУЯ



відсоток призначення агоністів ГнРГ у жінок цієї групи був обумовлений наявністю у них ендометріоїдних кіст розмірами > 5 см та їх поєднанням з аденоміозом або лейоміомою матки.

Ефективність гормональної терапії у пацієнток з фолікулярними кістами становила 70,6%, з кістами жовтого тіла – 67,8%, що клінічно проявлялось повним регресом ППУЯ. У хворих з ендометріоїдними кістами після проведеного лікування було відмічено тільки частковий регрес захворювання в 36,9% випадків, що є підтвердженням поліетіологічності та складності патогенетичних взаємозв'язків регуляторних механізмів за наявності ППУЯ.

При лікуванні пацієнток з ППУЯ, за необхідності корекції другої фази менструального циклу, застосовували терапію прогестинами з 16-го по 25-й день менструального циклу протягом 3-6 міс.

З метою профілактики рецидивів виникнення ППУЯ використовували монофазні низькодозо-

вані КОК у циклічному режимі протягом 3-12 міс. Довгострокове гормональне лікування поєднували із системною ензимо- та гепатопротекторною терапією.

Проведено аналіз результатів хірургічного лікування 148 пацієнток репродуктивного віку з ППУЯ. Показаннями до виконання оперативного втручання були: неефективність консервативної терапії; наявність параоваріальних кіст, поєднаних форм ППУЯ, ендометріоїдних кіст розмірами > 5,0 см; ускладнення ППУЯ непрохідністю маткових труб, патологією матки (у пацієнток з порушеною репродуктивною функцією).

Оперативні втручання були спрямовані на відновлення генеративної функції, що обумовило проведення хірургічних маніпуляцій на маткових трубах (сальпінгостомія, сальпінгооваріолізис, фімбріопластика) та органах малого таза (коагуляція вогнищ ендометріозу, роз'єднання спайок органів малого таза).



У всіх випадках хірургічного лікування проводили видалення ППУЯ з капсулою в межах здорової тканини з наступним формуванням яєчника. Капсула та біоптат яєчника підлягали обов'язковому патогістологічному дослідженню.

Консервативне та оперативне лікування ППУЯ було взаємодоповнюючим. У кожному конкретному клінічному випадку дотримувались індивідуальної стратегії.

Як після консервативної, так і після хірургічної терапії з метою профілактики рецидиву виникнення ППУЯ призначали комбіновані естроген-гестагенні оральні контрацептиви, чисто гестагенні препарати або таргетні фітонутрієнти. Такими альтернативними засобами в аспекті лікування та профілактики рецидиву ППУЯ є таргетні фітонутрієнти індінол (indol-3-carbinol) та епігаллат (epigallocatechin-3-gallate).

Індо-3-карбінол має антиоксидантну дію, нормалізує обмін естрогенів у тканинах-мішенях в бік менш агресивних метаболітів, блокує внутрішньоклітинні шляхи передачі сигналів від ростових факторів, цитокінів; відзначається здатністю індукувати апоптоз в пухлинних та пухлиноподібних клітинах через систему BAX-Bcl; впливає на регуляцію процесів проліферації, ангиогенезу та стромоутворення [1].

Епігаллокатехін-3-галлат здійснює вплив на ряд патологічних молекулярних процесів, зокрема викликає вибірковий апоптоз пухлинних та пухлиноподібних клітин шляхом посилення прооксидантної активності; вибірково антипроліферативно діє по відношенню до клітин, що активно діляться; блокує неоангіогенез; інгібує патологічні процеси інвазії [1, 11].

Призначали препарат як на фоні гормональної терапії, так і окремо по 2 капсули двічі на добу під час їди протягом 3-6 міс.

Показання до застосування фітонутрієнтів індінолу та епігаллату у пацієнок з ППУЯ такі:

- наявність ППУЯ у вигляді ізольованого ураження та при поєднанні з аденоміозом і лейоміомою матки за відсутності показань до хірургічного лікування;
- наявність протипоказань до гормональної терапії;
- відмова пацієнтки від гормонального лікування;
- профілактика рецидивів захворювання після консервативного та хірургічного лікування.

Розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів з використанням нових методичних підходів дозволив покращити генеративну функцію у 87,8% хворих, що сприяло відновленню репродуктивної функції у 66,0% пацієнок.

Індивідуальний підбір терапії з урахуванням вихідного гормонального статусу, виду ППУЯ, його морфологічних особливостей дав змогу уникнути рецидивів захворювання у 96% обстежених. При застосуванні комплексу препаратів індінол + епігаллат загальна ефективність проведеної поетапної терапії зросла на 38%.

Висновки

Консервативні методи ведення хворих з ППУЯ потребують індивідуального підходу з використанням алгоритму діагностичних та лікувальних заходів, які включають ехографію та доплерометрію органів малого таза, моніторинг рівнів специфічних онкомаркерів СА 125 і HE4, протизапальну, гормональну і таргетну терапію за показаннями.

Вибір препарату та тривалість консервативного протирецидивного лікування визначається вихідними результатами аналізів на гормони, видом ППУЯ, його морфологічними особливостями.

Показаннями до хірургічного лікування ППУЯ є: неефективність консервативних заходів; наявність параоваріальних кіст, ендометріюїдних кіст розмірами > 5,0 см; поєднання ППУЯ з непрохідністю маткових труб чи патологією матки (у пацієнок з порушеною репродуктивною функцією); рецидиви кіст після консервативного лікування; гострий ускладнений перебіг ураження (перекрут ніжки, підозра на розрив кісти).

Вдалим вибором для проведення мультифокальної таргетної терапії, направленої на корекцію молекулярно-біологічних процесів, є призначення препаратів індінол та епігаллат, які можна комбінувати з гормональною терапією, а також у ряді випадків використовувати як альтернативу гормональним лікарським засобам.

Список використаної літератури

1. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов // М.: «Дмитрий граф групп». – 2005. – 348 с.
2. Молекулярная медицина: достижения и перспективы // Молекулярная медицина. – 2004. – № 4. – 243 с.
3. Кулаков В.И., Татаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников // Триада X. – 2005. – 254 с.
3. Fauvet R., Dufournet C., Poncelet C., Uzan C., Hugol D., Darai E. Expression of pro-apoptotic (p53, p21, bax, bak and fas) and anti-apoptotic (bcl-2 and bcl-x) proteins in serous versus mucinous borderline ovarian tumours // J Surg Oncol. 2005 Dec 15; 92 (4): 337-43.
4. Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Кондратюк В.К. Пухлиноподібні ураження яєчників у жінок репродуктивного віку: діагностика, лікування та профілактика рецидивування // Здобутки клінічної та експериментальної медицини. – 2007. – № 1. – С. 32-37.
5. Artini P.G., Cristello F., Monti M. et al. Vascular endothelial growth factor and its soluble receptor in ovarian pathology // Gynecol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 21 (1). – P. 50-56.
6. MacKenna A., Fabres C., Alam V., Morales V. Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomized study // Human Reproduction. – 2000. – Vol. 15 (12). – P. 2567-2569.
7. Бондаренко Л., Иващенко Э., Свечникова Н. Функциональные кисты. Консервативное лечение // Doctor. – 2004. – № 4. – С. 94-96.
8. Lingner P.R., Cagander S., Backstrom T. et al. Estrogen and progesterone receptors in ovarian epithelial tumors // Mol. Cell. Endocrinol. – 2004. – Vol. 1-2. – P. 97-104.
9. Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Хомінська З.Б., Кондратюк В.К., Трохимович О.В. Ендокринні характеристики менструальної функції та гормональний спектр фолікулярної рідини у жінок з кістозними пухлиноподібними новоутвореннями яєчників // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1. – С. 156-159.
10. Капустина И.Н., Сидорова И.С. Значение сосудистого фактора роста в развитии опухолей яичников // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003. – № 6. – С. 27-32.
11. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., Леваков С.А. Новые аспекты патогенеза и патогенетически обоснованной терапии аденомиоза // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2006. – № 4. – С. 24-28.
12. Бохман Я.В., Максимов С.Я., Бахидзе Е.В. Выявление солитарных и первично-множественных опухолей в женской репродуктивной системе на основании селективного скрининга // Новая медицинская технология. – СПб.: Издательство Н-Л, 2008. – 40 с.
13. Алексеева М.Л., Гусарова Е.В., Муллабаева С.М., Понкратова Т.С. Онкомаркеры, их характеристика и некоторые аспекты клинико-диагностического использования // «Вопросы репродуктологии». – 2005. – № 3 – С. 74-78.
14. Moore R.G. et al. Gynecologic Oncology 2008, 110, P. 196-201.
15. Lowe K.A. et al. Effects of personal characteristics on serum CA125, mesothelin and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high risk for ovarian cancer // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2008; 17 (9): 2480-7.

□

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.

6. Источник получения журнала:

- ☐ на мероприятиях ☐ самостоятельно подписался/подписалась (платно)
☐ бесплатная рассылка ☐ приносят медпредставители ☐ другое

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 людини»

ЄДРПОУ 38391849

П/р 26001052612749 у філії «Розрахунковий центр ПАТ КБ «Приватбанк»», МФО 320649

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

E-mail: parubec@id-zu.com