

Содержание



АКУШЕРСТВО

Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с многоплодной беременностью
А.Н. Рыбалка, А.Ф. Новицкая, Н.С. Демидова и др. 22

Застосування препарату Венітан у комплексній терапії варикозної хвороби у вагітних
А.В. Жарких, В.Г. Сюсюка, Н.Г. Избицька 26

ГИНЕКОЛОГИЯ

Опыт применения Клеверола в коррекции климактерических расстройств
Ю.Э. Доброхотова, Н.А. Литвинова; Е.В. Летягина 30

Агонисты гонадотропных релизинг-гормонов в лечении эндометриоза*
Robert H. Eckel 46

РЕПРОДУКТОЛОГИЯ

Металлы как факторы гипфертильности
Е.М. Коренева, Н.А. Карпенко, С.С. Рычкова, 5

Сучасні аспекти застосування лютеїнізуючого гормону при стимуляції яєчників 62

КОНТРАЦЕПЦИЯ

В единстве и гармонии
Гормональной таблетке – 50 лет 11

Комбинированная оральная контрацепция
И.Ю. Полищук 13

Клиническое руководство по использованию презервативов
Отделение клинической эффективности факультета планирования семьи и репродуктивного здоровья Королевского колледжа акушеров и гинекологов, Великобритания 50

АКУШЕРСТВО

Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с многоплодной беременностью
А.Н. Рыбалка, А.Ф. Новицкая, Н.С. Демидова и др. 22

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Гормоны щитовидной железы и старение
Robin P. Peeters 36

Нехирургические методы лечения ожирения у взрослых
Robert H. Eckel 40

Передчасний статевий розвиток у дівчаток
Н.Б. Зелінська 57

ЗАПИСНАЯ КНИЖКА

Анонсы мероприятий 12, 25, 28

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>



Адреса:
вул. Світлицького, 35а,
м.Київ, 04123
Тел.: 044 391-31-40; 585-61-21



Редакционная коллегия

Учредитель

Игорь Иванченко

Издатель

«Медицинские аспекты
здоровья женщины»

Генеральный директор

Татьяна Артюнина

Медицинский директор

Валерий Кидонь

Директор по маркетингу и рекламе

Анастасия Чапльженко
Chaplyzhenko@id-zu.com

Шеф-редактор

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

Ответственный секретарь

Алла Яворская

Медицинский редактор

Мария Арефьева

Литературные редакторы

Алла Яворская
Елена Заболотная

Дизайн/верстка

Андрей Антонов

Начальник производственного отдела

Ивалин Крайчев

Отдел подписки
(044) 391-54-76
podpiska@health-ua.com

Регистрационное свидетельство
КВ № 10783 от 23.12.05

Подписано в печать 30.04.10
Заказ № 30/04
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. Статьи с пометкой ***
публикуются на правах рекламы.
Ответственность за содержание рекламных
материалов несет рекламодатель.
Перепечатка материалов допускается только
с разрешения редакции.
Рукописи не возвращаются и не рецензируются.

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

© Иванченко И.Д., 2006.

Воробьева Людмила Ивановна

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

Калюжная Людия Денисовна

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

Кузнецов Валерий Николаевич

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

Лившиц Людмила Аврамовна

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

Маньковский Борис Никитич

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 АМН Украины

Поворознюк Владислав Владимирович

д.м.н., профессор, руководитель отдела клинической физиологии и патологии
опорно-двигательного аппарата Института геронтологии АМН Украины,
директор Украинского научно-медицинского центра остеопороза

Смолянко Иван Иванович

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

Татарчук Татьяна Феофановна

д.м.н., профессор, заведующая отделом эндокринной патологии Института
педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины

Ткаченко Руслан Афанасьевич

д.м.н., доцент кафедры анестезиологии и интенсивной терапии
НМУ им. А.А. Богомольца,
главный консультант ГУЗО и МЗ г. Киева по вопросам акушерской реанимации

Шулько Елизавета Евгеньевна

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

Бигер Давид

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

Гомель Виктор

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

Фернандес Эрвэ

профессор медицинского факультета (Universite Paris-Sud), руководитель отделения
гинекологии и гинекологической амбулаторной хирургии, госпиталь «Антуан
Беклер», президент Общества гинекологической и тазовой хирургии, Франция



Металлы как факторы гипофертильности

Е.М. Коренева, к.б.н., старший научный сотрудник лаборатории репродуктивной эндокринологии;
Н.А. Карпенко, к.б.н., заведующая лабораторией репродуктивной эндокринологии, старший научный сотрудник; Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины
С.С. Рычкова, Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Репродуктивная функция является основой продолжения жизни на планете, важнейшей и биологически значимой стороной здоровья человека, в реализации которой, наряду с анатомо-физиологическими и поведенческими особенностями организма, существенную роль играют факторы среды [1, 2]. Огромное значение среди них имеет воздействие химических элементов. Прежде всего это обусловлено тем, что часть из них принимает участие в формировании, функционировании и регуляции органов и систем человека.

Установлено влияние недостатка и повреждающее действие избытка химических элементов на различные органы и связь показателей гинекологической и андрологической заболеваемости, осложнений беременности и родов, состояния здоровья новорожденных и детей с условиями жизни их родителей [2].

Результаты исследований, проводимых в течение последних десятилетий, указывают на нарушения в структуре питания различных групп населения, недостаточность целого ряда макро- и микроэлементов (кальций, железо, йод, фтор, цинк и др.) [3, 4]. Кроме того, распространенность металлов в

окружающей среде в связи с их возможным влиянием на организм обуславливает актуальность проблемы влияния этих факторов на репродуктивное здоровье. Это прежде всего необходимо учитывать для регионов повышенного техногенного загрязнения [5, 6].

Невзирая на тот факт, что недостаток или избыток металлов приводит к нарушению репродуктивного здоровья, данные по этому вопросу отрывочны и разрозненны, а влияние химикалий на фертильность и репродуктивные процессы остается недостаточно изученным.

Среди всех химических элементов для человека наиболее значимы химические элементы-органогены, составляющие основу живых систем (С, Н, О, N, P, S), на которые приходится около 97% массы. Характерными особенностями органогенов являются образование водорастворимых соединений, а также исключительное разнообразие образуемых ими связей, что в значительной мере определяет большое количество биомолекул в живых организмах (схема) [9].

Организм человека на 3% состоит из металлов [7]. Их содержание колеблется от нескольких микрограммов

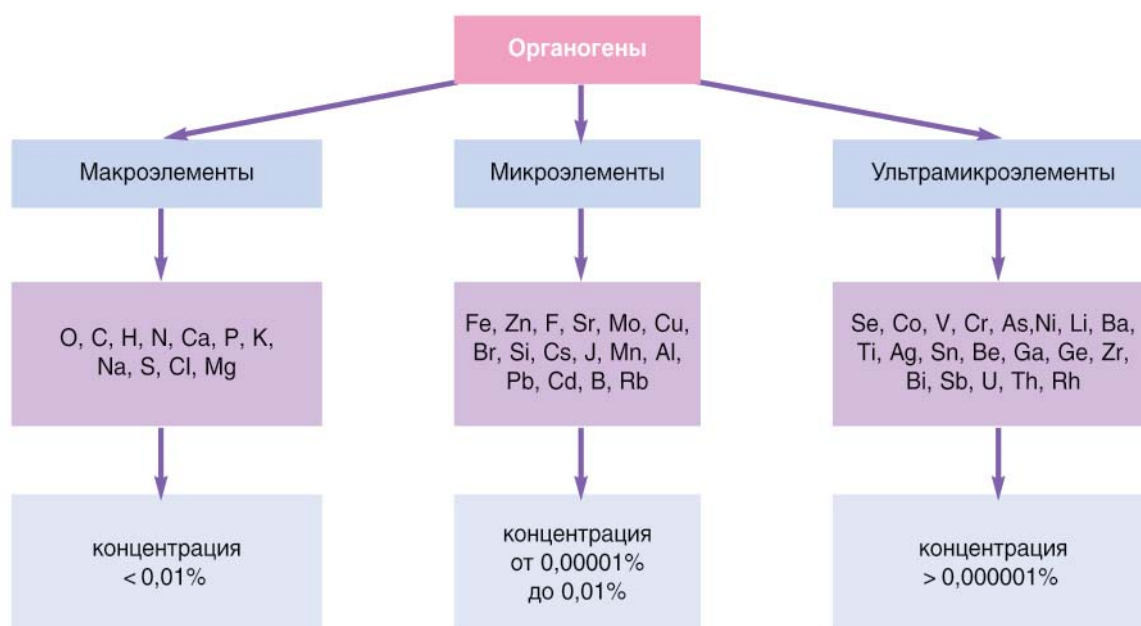


Схема. Органогены



до нескольких граммов [8]. И хотя 69 металлов присутствуют в клетках в разных количествах, все они играют важную роль в процессах, протекающих в организме [5]. Биометаллы входят в состав ферментов или коферментов, контролирующих широкий круг реакций энергетического и пластического обеспечения, выступая в роли структурного компонента или координатора специфических функций клеток большинства тканей организма [10].

Важнейшей особенностью функционирования химических элементов в организме является их взаимодействие друг с другом. Часто это взаимодействие проявляется в виде синергических или антагонистических эффектов [9].

Синергический или антагонистический эффект может активировать/угнетать ферментные системы и приводить к изменению процессов синтеза веществ, функции эндокринных органов и опосредованно, через гормоны, влиять на обменные процессы [9].

Особенно сильно заметно влияние минералов на развивающийся организм и плод. Так, недостаток основных микроэлементов в пище беременных приводит к значительным нарушениям в развитии плода (табл.) [11].

Влияние вредных веществ на репродуктивную функцию женского организма («репродуктивная токсичность») осуществляется главным образом как через действие на репродуктивную способность, т.е. на женскую фертильность (на либидо, сексуальное поведение; овогенез с индукцией мутаций, которые могут проявляться в последующих поколениях; репродуктивный цикл; гормональную активность и др.), так и через действие на развивающийся организм, т.е. от момента зачатия до рождения и после рождения (спонтанные аборт, структурные аномалии, нарушения роста и функциональная недостаточность) [2].

В различных странах существуют списки химических веществ, оказывающих действие на репродукцию и развитие. Для классификации и маркировки этих веществ применяют так называемые стандартные фазы риска, обозначаемые специальными символами [2]:

R 46 – могут вызвать наследственное генетическое повреждение;

R 47 – врожденные дефекты (не применяется);

R 60 – могут повлиять на фертильность;

R 61 – способны нанести вред здоровью нерожденного ребенка;

R 62 – возможна опасность нарушения фертильности;

R 63 – возможна опасность нанесения вреда нерожденному ребенку;

R 64 – могут нанести вред грудным детям.

Вещества, токсичные для репродукции, разделяются на три категории [2]:

- первая – вещества, нарушающие фертильность или развитие потомства у человека;
- вторая – подозреваемые вещества, которые могли бы вызвать нарушения репродукции у человека, и вещества, нарушающие репродукцию в эксперименте с изученным механизмом действия;
- третья – вещества, нарушающие репродукцию в эксперименте, но без убедительных оснований для отнесения во вторую категорию.

Значение макроэлементов металлов в репродуктивных процессах организма

В абсолютных значениях (из расчета на среднюю массу тела человека в 70 кг) величины содержания макроэлементов колеблются в пределах от более 40 кг (кислород) до нескольких граммов (магний). Роль таких важнейших биометаллов, как натрий, калий, кальций, многогранна и неоспорима, о чем свидетельствуют многочисленные литературные источники. Мы сочли необходимым остановиться на одном из макроэлементов-металлов – магнии, значение которого особенно важно именно для репродуктивного здоровья человека.

Магний

Магний необходим для работы более 300 различных ферментов и всех ферментных систем, в которых принимает участие АТФ (через активность магнийзависимых АТФ-аз), и поэтому является необходимым элементом практически всех энергопотребляющих процессов при углеводном, белковом и липидном обмене, при синтезе нуклеиновых кислот. Также велика роль этого микроэлемента в анаболических процессах – он участвует в синтезе регуляции нуклеиновых кислот, белков, жирных кислот и липидов, в частности фосфолипидов. Контролируя

Таблица. Последствия дефицита/недостатка потребления микроэлементов беременными

Микроэлементы	Последствия
Cu, Zn	Спонтанные аборт, послеродовая смертность у женщин, врожденные уродства, гипотрофия плода, задержка внутриутробного развития
Cu	Риск перинатальной смертности
Zn, Fe	Анемия
Zn	Уродства плода
Fe	Рождение недоношенных детей
Mg	Замедление роста плода, недоношенность, преждевременные роды, выкидыши, эклампсия, патологически повышенный тонус матки



синтез циклической АМФ, универсального регулятора клеточного метаболизма и множества физиологических функций, магний задействован в регуляции самых разнообразных процессов [12].

Недостаточное белковое питание сопровождается подавлением всасывания магния и снижением его уровня в крови, тогда как молоко и казеин благоприятно влияют на его всасывание [13]. Усвоение магния может нарушаться при избыточном поступлении в организм марганца, кобальта, свинца, кадмия, кальция [9].

Будучи антагонистом кальция, магний нормализует деятельность нервной системы, является антистрессовым микроэлементом, снижает возбудимость нейронов и передачу нервного импульса. Эти эффекты магния осуществляются путем уменьшения кальцийзависимой передачи импульса в нервных окончаниях, что препятствует высвобождению пресинаптической мембраной нейромедиаторов и активирует обратный захват катехоламинов. Так, в адренергических синапсах магний обеспечивает инактивацию норадреналина путем связывания его в гранулах (этот процесс опосредован через магнийзависимую Na-Ca^{2+} -АТФ-азу), а в нервно-мышечных синапсах тормозит кальцийзависимое высвобождение ацетилхолина. Описанные механизмы играют важную роль в вазодилатирующей активности магния, которая опосредуется также через синтез циклической АМФ [12]. Все вышесказанное свидетельствует, что дефицит магния сказывается на жизнедеятельности организма, осуществлении многих, в т.ч. и репродуктивной, функций.

Суточная потребность в магнии в женском организме – 300 мг. В период интенсивного роста потребность в нем повышается на 150 мг и достигает соответственно 450-500 мг. Увеличивается необходимость в этом микроэлементе при повышенной физической активности, интенсивном потоотделении или при стрессах [12].

Магний вовлечен в большое количество ферментативных реакций, жизненно важных для млекопитающих.

В женском организме магний участвует в блокировании выработки простагландинсинтазы, что в конечном итоге приводит к уменьшению сократительной активности матки [14]. Его недостаток вызывает спазмы гладкой мускулатуры, повышение сократимости матки [12]. Гипомагниемия при беременности обусловлена как высокой потребностью в этом элементе, необходимом для обеспечения полноценного роста и развития плода, так и его повышенным выделением почками [15].

В состоянии стресса увеличивается выведение магния из организма, так как гормоны стресса – адреналин и кортизол – усиливают потери магния с мочой (беременность, роды) [14]. Особо актуальна данная проблема в III триместре беременности. Наиболее низкая концентрация магния в крови беременных выявляется при поздних гестозах, в частности при эклампсии. Фактором, усугубляю-

щим гипомагниемию и соответственно клиническое течение патологических состояний, является наличие в анамнезе артериальной гипертензии. При этом нарушается кровоснабжение плаценты и фетоплацентарного комплекса, повышается содержание в крови вазоконстрикторных факторов (ренин, ангиотензин II, простагландины, серотонин), что усугубляет риск невынашивания беременности [15].

Препараты магния используют в акушерской практике для предотвращения его физиологического дефицита и при осложненном течении беременности (угроза прерывания, замедление развития плода и др.). Это способствует нормализации течения беременности, родов и послеродового периода [12, 16].

Таким образом, восстановление гомеостаза магния, определение его роли в регуляции репродуктивной функции человеческого организма является актуальной проблемой.

Роль биоэлементов-микроэлементов в репродуктивных процессах организма

Дефицит или избыток некоторых эссенциальных микроэлементов может привести к нарушениям фертильности. Несмотря на низкое содержание, микроэлементы являются ингредиентами биосубстратов живого организма и компонентами сложной физиологической системы, участвующей в регулировании жизненных функций на всех этапах развития [9].

Все патологические процессы, вызванные дефицитом, избытком или дисбалансом микроэлементов, называют микроэлементами. Они бывают природными (экзогенными и эндогенными), техногенными и ятрогенными [17]. Среди наиболее значимых для репродуктивной системы следует выделить цинк, медь, марганец, железо, кобальт и кадмий. Особо важную роль в связи с репродуктивными процессами организма играет йод, и эта проблема настолько весома, что требует отдельного рассмотрения.

Цинк

В организме человека содержится от 1,5 до 2,5 г цинка. Он представлен во всех органах, тканях, жидких средах и секретах организма. Особенно богаты цинком ткани печени и поджелудочной железы. Ряд важных ферментов организма, принимающих участие в регуляции выработки таких гормонов, как гонадотропины, кортикотропин, соматотропин и инсулин, являются цинкзависимыми [18]. Цинк – компонент многих белков, регулирующих уровень транскрипции других внутриклеточных белков. Цинкосодержащие ферменты относятся ко всем классам ферментов, регулирующих метаболические процессы [19]. Благодаря этому данный металл участвует в формировании чувствительности к различным гормонам, факторам роста (обеспечивает контроль экспрессии генов в процессе репликации и дифференцировки клеток) и т.д. [20, 21].

Функциональные антагонисты цинка – медь, кадмий, свинец. Их влияние особенно выражено на фоне



дефицита белка. Повышенное поступление фосфатов, избыток кальция, прием кортикостероидов, оральных контрацептивов, анаболических препаратов, антиметаболических, диуретиков, иммуносупрессоров, алкоголя могут привести к дефициту цинка в организме [9].

Цинк необходим для роста, сексуального созревания и воспроизводства [22]. У женщин цинк также играет важную роль в сексуальном развитии, овуляции и регулярности менструального цикла. Такие процессы, как созревание ооцита, лютеолиз и атрезия фолликула связаны с антиоксидантными явлениями в клетке и регулируются уровнем цинка [23]. Кроме того, этот элемент входит в структуру рецепторов для эстрогенов, регулируя таким образом все эстрогензависимые процессы [20]. Цинк способствует нормальному росту и развитию плода, а после рождения ребенка – образованию молока у его матери [24]. В эксперименте на животных установлено, что недостаточность цинка у самок приводит к гипогалактии [10].

Этот биоэлемент связан практически со всеми морфофункциональными нарушениями репродуктивной сферы у женщин (гестозы, прерывание беременности, угрозы и преждевременные роды, их слабость, темп, дефекты последа) [5]. Недостаток этого элемента может оказаться тератогенным и вызывать развитие дефектов нервной трубки плода, привести к увеличению количества спонтанных аборт [18, 24]. Эмбрион и плод в отдельные периоды своего развития очень чувствительны к недостатку цинка в организме матери. Возникающие при этом цинкдефицитные состояния сопровождаются рождением незрелого плода с дефицитом массы, а также формированием пороков развития. Экспериментально подтверждено, что у 13-18% беременных с дефицитом цинка отмечается наличие у плода и новорожденного таких пороков, как водянка головного мозга, пороки развития глаз, искривление позвоночника и т.д. [20]. Снижение уровня цинка приводит к задержке роста, полового созревания, к нерегулярным менструациям, снижению умственного развития [24].

С дефицитом цинка связывают гормонзависимые изменения в психическом состоянии, например послеродовую депрессию. Кроме того, пониженный уровень цинка наблюдается в крови женщин, страдающих предменструальным синдромом [24].

Нормальный баланс цинка создается в организме человека сразу после рождения: в грудном молоке содержится и хорошо усваивается детьми цитрат цинка. Поэтому это соединение вводится в искусственные смеси для детского питания [7]. Цинк входит в схемы лечения задержки полового развития и лечения инфертильности.

Медь

Медь является одним из эссенциальных элементов. Вместе с железом она входит в состав важнейшего фермента – цитохромоксидазы, которая служит конечным компонентом цепи дыхательных переносчиков, локализованных в митохондриях [25].

К дефициту меди может привести усиленный прием молибдена и цинка. Кадмий, марганец, железо, антациды, танины, аскорбиновая кислота также способ-

ны снижать усвоение меди, а цинк, железо, кобальт повышают ее усвоение. В свою очередь, медь может тормозить усвоение организмом железа, кобальта, цинка, молибдена, витамина А. Оральные контрацептивы, гормональные средства, глюкокортикоидные препараты способствуют усиленному выведению меди из организма [9].

У женщин содержание меди в организме тесно связано с морфофункциональными нарушениями репродуктивной сферы, вызывая гестозы, прерывание беременности, угрозы и преждевременные роды, их слабость и темп, дефекты последа [5]. Во время беременности в крови матери значительно повышается уровень меди и наступает перенос ее в организм плода, где происходит ее накопление, преимущественно в печени [26].

В работах других авторов сообщается о том, что у недоношенных детей увеличивается опасность развития дефицита меди вследствие недостаточного накопления ее в печени при преждевременных родах и более длительного периода быстрого роста по сравнению с доношенными детьми [27].

Марганец

Марганец также является эссенциальным элементом. Всасыванию марганца в желудочно-кишечном тракте способствуют витамины группы В и Е, фосфор и кальций, а препятствует – избыточное поступление фосфора и кальция [9].

Установлено влияние недостатка марганца на половое развитие и размножение животных. У самцов в таком случае наступает атрофия половых желез [26]. Доказано участие марганца в созревании яйцеклеток [7].

У самок угнетается лактация и происходит потеря материнского инстинкта [26]. При дефиците марганца наблюдаются бесплодие, дисфункция яичников, ранний климакс и преждевременное старение [9]. В то же время избыток этого элемента приводит к негативным последствиям. У женщин, работающих на марганцевом производстве, в два раза чаще отмечается мертворождение. В регионах, где нет промышленного загрязнения марганцем, дополнительный прием марганца положительно влияет на здоровье часто болеющих детей, лиц с нарушениями углеводного обмена и ожирением, женщин с бесплодием и дисфункцией яичников [25].

Железо

Как известно, недостаточное количество железа в организме приводит к развитию железодефицитной анемии. Железосодержащие системы цитохрома P₄₅₀, участвующего в синтезе стероидных гормонов, желтого тела, гонад, существенно влияют на фертильность человека [28]. Потребность в железе зависит от пола. У женщин детородного возраста в связи с регулярными потерями крови во время менструации такая потребность в два раза выше, чем у мужчин [29]. Именно поэтому женщины репродуктивного возраста представляют группу риска по развитию железодефицитных состояний [28].

Неоспоримой является важная роль железа во время подготовки организма к беременности, во время самой



беременности и в послеродовой период [11, 14]. Обнаружена тесная корреляционная связь между содержанием железа и активностью холинэстеразы в крови рожениц с нормальной родовой деятельностью, указывающая на взаимодействие между ферментативными реакциями, протекающими в материнском организме, и микроэлементами [30].

Кобальт

Физиологически активной формой кобальта является витамин В₁₂, поэтому дефицит кобальта в организме прежде всего приводит к недостаточности этого витамина. Кроме того, этот металл активирует ряд ферментов, которые участвуют в обмене жирных кислот, способствует регуляции синтеза катехоламинов, находится в синергизме с кальцием и магнием, а также необходим для синтеза тироксина [31]. Описано его влияние на репродуктивные процессы. С одной стороны, однократное введение кобальта хлорида (2 мл 1,5-процентного раствора внутримышечно) сопровождается повышением основных показателей сократительной деятельности различных отделов матки у женщин со слабой родовой деятельностью, преждевременным отхождением околоплодных вод и токсикозом беременности [32]. С другой стороны, у пациенток с хроническим воспалением придатков и матки отмечались изменения микроэлементов и белков крови. Почти у всех выявлено постоянное низкое содержание кобальта [33]. При раке тела матки обнаружено увеличенное содержание кобальта [34].

Кадмий

Этот элемент относят к токсичным. Однако чувствительность к кадмию и его токсичность могут сильно изменяться в зависимости от вида млекопитающих и насыщенности организма тестостероном. У некоторых чувствительных к кадмию пород мышей единственная инъекция тестостерона защищает организм этих животных от смертельного токсического воздействия, тогда как для другой линии мышей кадмий не токсичен [35].

В женском организме этот металл оказывает отрицательное действие. При различных опухолях тела матки обнаружено увеличенное количество кадмия [34].

Относительно других микроэлементов данных значительно меньше, однако описано целый ряд токсических влияний избытка некоторых металлов на репродуктивные процессы. Так, при фтористой интоксикации в три-четыре раза чаще нарушается либидо. Недостаток этого металла у девочек приводит к болезненным менструациям [9].

Обычно микро- и макроэлементы действуют в комплексе. Поэтому особый интерес вызывают данные о сочетании дефицита или избытка нескольких металлов и их комплексное воздействие. Систематическое поступление и накопление в организме токсичных металлов свинца и кадмия на фоне дефицита эссенциальных цинка и меди повышает риск патологии репродуктивной функции у женщин, которая установлена на всех ее этапах: беременность – роды – неонатальный период [11]. Значительные их концентрации определены в плаценте, околоплодных водах,

молоке, моче беременных. Особенно важен тот факт, что эти металлы, накапливаясь в плаценте, проникают в плод, о чем свидетельствует их высокий уровень в пуповинной крови и особенно в меконии новорожденных [5].

Помимо вышеперечисленных, потенциально опасными относительно репродуктопатий, вероятно, являются вещества, оказывающие токсическое воздействие на клетки Лейдига, гипоталамус, гипофиз. К таким веществам относятся многие тяжелые металлы, которые встречаются на производстве в различных отраслях промышленности и постоянно попадают в окружающую среду (стронций, алюминий, свинец и т.д.) [36].

Подводя итог вышеизложенному, необходимо подчеркнуть, что формирование репродуктивного здоровья человека начинается задолго до его рождения и зависит от множества эндо- и экзогенных факторов, действующих в период эмбриогенеза, роста и развития его родителей, их соматического здоровья, а также и от множества других причин. Дисбаланс металлов (их недостаток или избыток) может выступать в роли фактора гипофертильности, приводя к нарушению репродуктивной функции женского организма.

Литература

1. Скальный А.В. Влияние факторов окружающей среды на репродуктивную систему девочек и девушек Московского мегаполиса // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3. – № 4. – С. 17-25.
2. Нарушение репродуктивной функции у работников. – Режим доступа: www.allbest.ru.
3. Тутельян В.А., Спиричев В.Б., Суханов Б.П., Кудашева В.А. Микронутриенты в питании здорового и больного человека. – М.: Колос, 2002. – 423 с.
4. Белякова Н.А., Дианов О.А., Шахтарин В.В. и др. Диффузный нетоксический зоб у детей // Рос. педиатр. журн. – 2004. – № 5. – С. 5-22.
5. Паранько М., Белицкая Э.Н., Землякова Т.Д. и др. Роль тяжелых металлов в возникновении репродуктивных нарушений // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 28-30.
6. Трахтенберг И.М., Колесников С.В., Луковенко В.П. Тяжелые металлы во внешней среде. Современные гигиенические и токсикологические аспекты. – Минск, 1994. – 123 с.
7. Дзивак В. Исцеляющий металл // Металл. – 2003. – № 11-12. – Режим доступа: www.liga.net.
8. Габович Р.Д., Припутина Л.С. Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических веществ. – К.: Здоровье, 1987. – 248 с.
9. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. – М.: Издательский дом «ОНИКС 21 век». Мир, 2004. – 10 с.
10. Маркова О.В. Физиологическая роль и динамика содержания меди, железа, цинка и магния в сыворотке крови больных тиреопатиями: автореф. дис. канд. мед. наук. – Архангельск, 1998. – 18 с.
11. Фавье М. Микроэлементы и беременность // Микроэлементы в медицине. – 2002. – Т. 3. – № 4. – С. 2-6.



12. Корпачев В.В. Метаболические эффекты и клиническое применение магния оротага // Международный эндокринологический журнал. – 2007. – № 2 (8). – С. 69-73.
13. Москалев Ю.И. Минеральный обмен. – М.: Медицина, 1985. – 44 с.
14. Фофанова И.Ю. Роль сбалансированного питания в период беременности и лактации // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – № 4. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
15. Вислый А.А. Роль магния в регуляции физиологических процессов в организме // Новости медицины и фармации в Украине. – 2008. – № 6 (238). – С. 14-15.
16. Владимиров О.А., Тофан Н.І., Меллина І.М., Хомінська З.Б. Магневий дефіцит та його корекція препаратом Магне В₆ у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2000. – № 6. – С. 123-126.
17. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
18. Ших Е.В. Клинико-фармакологические аспекты применения цинксодержащих комплексов во время беременности // Гинекология. – 2006. – Т. 8. – № 5. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
19. Sandstead H.H. Zinc deficiency. A public health problem? // Amer. J. Dis. Child. – 1991. – Vol. 145. – P. 853-9.
20. Фофанова И.Ю. Роль витаминов и микроэлементов в сохранении репродуктивного здоровья // Гинекология. – 2005. – Т. 7. – № 4. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
21. Zinc for severe pneumonia in very young children: double-blind placebo-controlled trial / Brooks W.A., Yunus M., Santosham M. et al. // Lancet. – 2004. – Vol. 363 (9422). – P. 1683.
22. Inter-relationship of zinc levels in serum and semen in oligospermic infertile patients and fertile males // Indian J. Pathol. Microbiol. – 1997. – Vol. 40 (4). – P. 451-5.
23. Селюкова Н.Ю. Влияние сульфата цинка на сексуальную активность самцов крыс // Экспериментальна та клінічна ендокринологія: від теорії до практики: матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Шості Данилевські читання), Харків, 22-23 лют. 2007 р. – 2007. – С. 136-137.
24. Доктор. – 2001. – № 5 (9). – С. 76-77.
25. Забелина В.Д. Марганец // Consilium provisorum. – 2006. – Т. 4. – № 1. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
26. Войнар А.И. Микроэлементы в живой природе. – М.: Высшая школа, 1962. – 53 с.
27. Нетребенко О.К. Роль меди и селена в питании недоношенных детей // Педиатрия. – 2005. – № 2. – С. 59-62.
28. Алексеенко И.Ф. Железодефицитные состояния. – М., 2000. – 345 с.
29. Спиричев В.Б. Сколько витаминов человеку надо. – М., 2000. – 185 с.
30. Ходак А.А. Изменение содержания некоторых микроэлементов и холинэстеразы в крови женщин при нормальных родах // Сов. медицина. – 1970. – № 12. – С. 19-22.
31. Хомитченко С.А. Микронутриенты – важнейший фактор сбалансированного питания // Гинекология. – 2002. – Т. 4. – № 3. – Режим доступа: <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology>.
32. Кушнир Е.Л., Асмаловский Г.В., Лановой И.Д., Мартышин М.Я. Клинико-гистерографическая оценка действия кобальта хлорида на сократительную деятельность матки при слабости родовой деятельности // Микроэлементы в медицине. – К.: Здоровье, 1972. – Вып. 3. – С. 45-56.
33. Марчук Е.А. Динамика содержания микроэлементов и белков крови у женщин с хроническими воспалительными процессами придатков матки // Микроэлементы в медицине. – К.: Здоровье, 1972. – Вып. 3. – С. 67-78.
34. Руднева Т.В., Шварев Е.Г., Володин М.А. и др. Клинико-патогенетическое значение некоторых биологических маркеров в диагностике опухолей тела // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001-2002 гг. – Т. 1. – Вып. 1, раздел II. – Режим доступа: www.gyna.medi.ru.
35. Testosterone pretreatment mitigates cadmium toxicity in male C57 mice but not in C3H mice / H. Shimada, R.M. Bare, J.F. Hochadel, M.P. Waalkes // Toxicology. – 1997. – Vol. 116. – № 1-3. – P. 183-191.
36. Быков В.А. Сперматогенез у мужчин в конце XX века // Пробл. репродукции. – 2000. – Т. 6. – № 1. – С. 6-13.



В единстве и гармонии

Гормональной таблетке – 50 лет

Открытое акционерное общество «Гедеон Рихтер» является одним из наиболее значительных производителей фармацевтических препаратов и стабильным партнером, обеспечивающим надежное снабжение лекарственными средствами (ЛС) стран Центральной и Восточной Европы, Азии, США.

«Гедеон Рихтер» сочетает венгерские традиции производства ЛС с новейшими технологиями. Целью его деятельности является снабжение населения современными и высококачественными ЛС по доступным ценам. Компания стимулирует экономическое развитие и конкурентоспособность Венгрии, а также всего региона. Начиная с 1901 г., она производит препараты, обеспечивающие сохранение репродуктивного здоровья женщин. За прошедшие десятилетия палитра гинекологических ЛС в значительной степени расширилась. Созданы надежные противозачаточные препараты, позволяющие женщине самостоятельно планировать и предотвращать беременность, такие как Линдинет 20, Линдинет 30, Ригевидон, Регулон, Лактинет, Тристин, Медиана, Новинет; таблетки для экстренной контрацепции (Постинор, Эскапел); гормонозамещающие средства, включающие два вида пластырей; препараты системного (Микосист) и местного (Гинофорт) действия для лечения кандидозов, а также другие гинекологические ЛС. Следует отметить, что Гинофорт, содержащий буютоконазола нитрат в инновационной форме выпуска, – единственный на рынке Украины.

Вековой опыт работы

Секрет успеха компании «Гедеон Рихтер» объясняется накопленным в течение столетия производственным опытом и бесценным профессиональным мастерством. Основатель компании, Гедеон Рихтер в 1901 г. получил промышленную лицензию на выпуск фармацевтических препаратов, начатый в лаборатории купленной им аптеки Шаш (Орел). Позднее он запустил производство ЛС на промышленном уровне, и уже спустя шесть лет основал современный завод в районе Кебаня в Будапеште. Так же, как и в настоящее время, успех этого завода был связан с постоянными научно-технологическими инновациями.

Традиция производства гинекологических препаратов на предприятии «Гедеон Рихтер» берет свое начало с момента его основания. В 1902 г. Рихтер разработал и запустил в производство гормональный препарат под названием *Tabletta Ovarii*.

В конце 30-х годов более 60 гормональных препаратов под общим названием *Normogland* поступило в производство.

В результате проведенных в 50-х годах исследований были созданы ключевые молекулы, необходимые для синтеза гормональных средств. На их основе изготавливали половые гормоны (прогестерон, эстрон,

тестостерон) и противозачаточные таблетки. Особого внимания заслуживает деятельность самого владельца компании и его сотрудников, которая была направлена на поиск новых стероидных субстанций и поэтапную разработку процесса промышленного синтеза аналогов половых гормонов. Вследствие этого было создано семейство гормональных препаратов под названием «Гормогланд-Рихтер». Именно сотрудникам лаборатории «Гедеон Рихтер» принадлежит идея создания стероидных компонентов препаратов для контрацепции на основе растительного сырья. Уже в конце 20-х – начале 30-х годов предприятие имело собственные плантации в Мексике, где выращивались диоскорея пятнистая и ямс мексиканский – ценные источники фитоэстрогенов для производства половых стероидов. Тем не менее само производство гормональных контрацептивных таблеток было организовано намного позже.

Появление комбинированных гормональных противозачаточных таблеток, разработанных на предприятии в 60-х годах, можно считать революционным. Первым в 1966 г. был создан препарат Инфекундин. С этим препаратом предприятие впервые вышло на рынок противозачаточных средств в Восточном регионе. В результате дальнейших разработок был синтезирован Бисекурин – комбинированный гормональный контрацептив 2-го поколения с пониженным содержанием гормонов. Вследствие внедрения в 1972 г. современной производственной технологии появилась возможность создания новых активных веществ, таких как норгестрел, левоноргестрел (Постинор), и их производных.

Гормональную контрацепцию можно назвать революционной, поскольку ее применение значительно изменило уже существующие методы планирования семьи, сексуальное поведение и даже социологию. Благодаря дальнейшим исследованиям и разработкам, содержание гормонов в таблетках существенно сократилось по сравнению с первоначальным уровнем. Так, в препаратах Линдинет 20 и Линдинет 30 содержится минимальная доза гормонов как по эстрогенному, так и прогестинному компонентам. Это позволило не только сохранить контрацептивную эффективность, но и в значительной мере уменьшить побочные явления, отмечаемые при приеме гормональных таблеток.

Противозачаточные средства оказывают значительное влияние на сохранение репродуктивного здоровья; обладают свойством регуляции менструального цикла; предохраняют от анемии, связанной с недостатком железа, от воспалительных заболеваний органов малого таза; снижают риск развития рака матки и рака яичников и при этом не противопоказаны при дисгормональных заболеваниях молочных желез.



Частота возможных побочных эффектов на фоне приема комбинированных оральных контрацептивов (КОК) меньше количества осложнений, возникающих на фоне беременности, родов и абортов. В настоящее время «Гедеон Рихтер» является ведущим фармацевтическим заводом Венгрии среди фирм, производящих противозачаточные таблетки.

За прошедшее десятилетие ОАО «Гедеон Рихтер» осуществило масштабные инвестиции. В г. Дорог был запущен мощный завод по производству стероидных активных веществ. Разработка и производство гинекологических препаратов всегда находится в центре внимания руководства компании.

Со слов генерального директора компании Эрика Богша, за пять-десять лет фармацевтический завод может потерять свою ведущую роль, если у него нет собственной биотехнологической базы в области научно-исследовательских разработок и производства. Поэтому на базе предприятия в Будапеште были созданы уникальные биотехнологическая и экспериментально-технологическая лаборатории, а также научно-исследовательский центр химической аналитики. Новый завод, строящийся в промышленном парке г. Дебрецен, начнет работу в 2012 г., а через

два года будет производить ЛС, прежде всего для онкологии и иммунологии.

ОАО «Гедеон Рихтер», располагающее научно-исследовательской базой, где занято около 800 человек, превратилось в самый значительный фармацевтический исследовательский центр региона. Результаты его научных разработок заслужили признание ряда международных и отечественных организаций. Все КОК производства «Гедеон Рихтер» зарекомендовали себя как очень надежные и безопасные препараты для предупреждения нежелательной беременности и лечения гинекологической патологии. Они доступны для большинства украинских женщин, выпускаются в удобных упаковках как на один, так и на три цикла приема. Наличие КОК с различным составом (Линдинет 20, Линдинет 30, Ригевидон, Регулон, Лактинет, Тринин, Медиана, Новинет) позволяет подбирать их каждой пациентке индивидуально.

Современные КОК от фирмы «Гедеон Рихтер» – это гармония здоровья и сексуальных отношений: возможность планировать свою жизнь, наличие профилактических, лечебных и косметических эффектов. В единстве и гармонии – стиль современной контрацепции от «Гедеон Рихтер».

ІНФОРМАЦІЙНЕ ПОВІДОМЛЕННЯ

До відома керівників установ МОЗ, АМН України, управлінь охорони здоров'я обласних, міських державних адміністрацій, закладів охорони здоров'я!

18-19 листопада 2010 р. у Києві планується проведення XVI з'їзду терапевтів України.

До участі в роботі з'їзду запрошуються делегати від обласних, міських, міст Києва та Севастополя осередків Українського товариства терапевтів, а також усі зацікавлені спеціалісти системи охорони здоров'я.

Робота з'їзду проводитиметься за основними напрямками внутрішньої медицини: кардіологія, гастроентерологія, пульмонологія, ревматологія, нефрологія, гематологія.

Для підготовки збірки наукових праць XVI з'їзду терапевтів України приймаються наукові статті, які будуть надруковані в одному з фахових наукових журналів, що належить до переліку видань, затверджених ВАК України.

До друку надсилаються наукові праці, оформлені згідно з вимогами ВАК України, обсягом до дев'яти сторінок з урахуванням списку літератури. Текст необхідно набрати у редакторі Microsoft Word, гарнітурою Times New Roman; розмір шрифту 12 пунктів; без табуляторів та переносів, через півтора інтервалу, поля з усіх боків по 20 мм. Розмір аркушів 210 x 297 (формат А4). Авторський оригінал обов'язково слід подавати у двох формах – роздрукований на папері та в електронному вигляді (на магнітному носії). Вартість публікації – 30 грн за одну сторінку.

Статтю та квитанцію про оплату необхідно надсилати на адресу відповідального секретаря Українського товариства терапевтів, д.м.н. Шипуліна Вадима Петровича: вул. Б. Хмельницького, 37, НММУ, Київ-30 01030.

Кошти за публікацію слід перераховувати на розрахунковий рахунок 260030190292 в АТ «ПРОКредитбанк», м. Київ, МФО 320984. ОКПО – 2471002399. Отримувач – Шипулін В.П.

Призначення платежу: за рецензування та публікацію статті.

Термін надсилання статей – до 15 червня 2010 р.

За додатковою інформацією слід звертатися за тел: (044) 234-29-02, 234-29-12.

Оргкомітет



Комбинированная оральная контрацепция

Часто задаваемые вопросы на приеме у акушера-гинеколога

И.Ю. Полищук, ООО «Академическая клиника», Киев

В 2010 г. исполняется 50 лет гормональной таблетке. Первый комбинированный ораль­ный контрацептив (КОК) был синтезирован в США полвека назад (эновид), который содержал в одной таблетке огромную дозу гормонов – 150 мкг эстрогена. В 1966 г. появился первый контрацептив уже в Венгрии (производитель «Рихтер Гедеон») – инфекундин. В настоящее время до 80 млн женщин во всем мире используют гормональные контрацептивы (ГК), оценив их надежность и удобство применения. Современные КОК содержат минимальное количество гормонов на цикл приема. Например, 20 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ) содержится в Новинете и Линдинете 20, а 30 мкг ЭЭ – в Регулоне, Линдинете 30. За последние 50 лет произошла эволюция не только в уменьшении эстрогенного компонента, но и в синтезе разных прогестинов. Так, первый прогестин хлормадинона ацетат появился в 60-70-х годах (содержится в препарате Белара), а затем ципротерона ацетат (в препарате Диане-35), левоноргестрел, дезогестрел (в Новинете, Регулоне), гестоден (в Линдинете 20 и Линдинете 30), диеногест, дроспиренон. Благодаря синтезу гестодена появились контрацептивы с минимальной гормональной нагрузкой на цикл как по прогестиновому, так и по эстрогенному компоненту (Линдинет 20, Линдинет 30). Прогестагены 3-го поколения (дезогестрел, гестоден) отличаются высокой селективностью. Индекс селективности – соотношение степени сродства прогестина к прогестероновым и андрогенным рецепторам – является индикатором баланса между прогестагеновым и андрогенным эффектами. Прогестагены 3-го поколения обладают высоким сродством к прогестероновым рецепторам и очень низким – к андрогенным рецепторам по сравнению с левоноргестрелом и норэтистероном (2-е поколение прогестагенов). Вместе с тем они не вызывают андрогенных эффектов в дозах, достаточных для подавления овуляции.

Почему в разных странах количество женщин, отдающих предпочтение КОК, резко отличается: в США 19%, Германии 34%, России 3%, Украине до 3%?

Это зависит прежде всего от следующих факторов (Бартфай Г., 2010):

- демографических;
- социальных;

- религиозных;
- экономических;
- недостаточного консультирования женщин при выборе метода контрацепции.

Демографические факторы. Высокий уровень миграции в некоторых странах объясняет наличие определенного контингента женщин с сформировавшимися и устойчивыми религиозными и потребительскими взглядами, что ограничивает выбор в пользу гормональной контрацепции. Особенно актуально это для стран с большим количеством населения, чем, вероятно, и объясняется более низкий процент потребителей КОК в США и России в сравнении со странами Европы. Низкая рождаемость в некоторых странах в 90-е годы прошлого века объясняет наблюдающееся в последние годы уменьшение количества женщин в возрасте 20 лет и старше, которые являются потребителями гормональной контрацепции. Таким образом, миграция и низкая рождаемость в первую очередь влияют на количество женщин, использующих ГК. Однако применение КОК не считается фактором, способствующим снижению рождаемости (рис. 1). Рядом авторов выявлена обратная зависимость между длительностью приема оральных контрацептивов (ОК) и риском развития осложнений беременности. Можно говорить о том, что оральная гормональная контрацепция – это путь к сохранению здоровья будущих поколений.

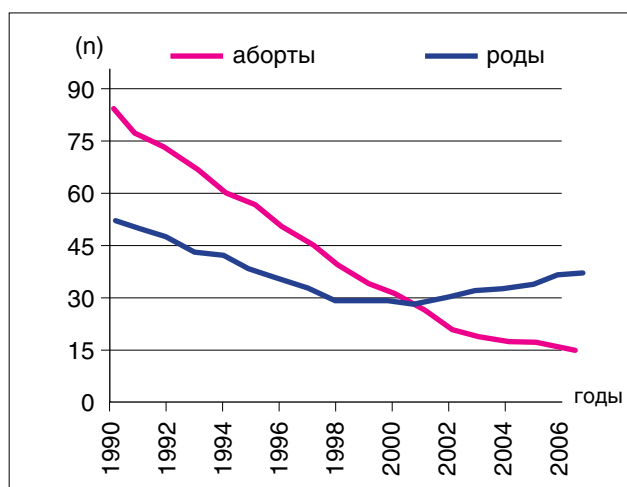


Рис. 1. Частота абортов в лечебных учреждениях, подчиненных МЗ Украины



Социальные факторы. Под ними подразумевается интенсивная трудовая деятельность, отсутствие постоянного партнера, вследствие чего женщины отдают предпочтение барьерным методам контрацепции, а не КОК. Необходимо отметить, что экстренную контрацепцию препаратами КОК эти женщины применяют лишь в тех случаях, когда недоступны методы плановой контрацепции или их использовали неправильно.

Религиозные факторы. Касательно ограничений использования КОК по религиозным убеждениям следует информировать женщин о том, что данный метод по механизму действия не является абортным средством.

Экономические факторы. Вследствие достаточно высокой стоимости некоторые методы контрацепции не всегда доступны для определенной социальной категории женщин. Препараты Новинет, Регулон, Линдинет 20 и Линдинет 30, приемлемы по цене для лиц с разным уровнем доходов. Это позволяет применять их длительно с контрацептивной, профилактической и лечебной целью.

Недостаточное консультирование. Очень важно уметь грамотно изложить объективную информацию и создать позитивный настрой у женщины при выборе современных противозачаточных средств. Обладая полным спектром информации в области контрацепции, пациентка вместе с врачом сознательно выберет тот контрацептив, который подходит именно ей, исходя из собственных потребностей, предпочтений и образа жизни. Тем самым, безусловно, снижается процент отказа от контрацепции, а значит, и риск нежелательной беременности и аборта. Это особенно важно, поскольку зачастую консультантами по выбору метода контрацепции являются акушеры-гинекологи женщины. И порой свой опыт, свои суждения, а иногда и неуверенность в отношении конкретного метода контрацепции они передают таким же женщинам – своим пациенткам, что и служит одной из причин их отказа от метода. В то же время владение новейшей информацией на основе данных доказательной медицины позволяет объективно отвечать на все вопросы, задаваемые пациентками перед приемом КОК.

Что необходимо для более широкого и вместе с тем адекватного использования различных методов контрацепции?

Прежде всего, правильное консультирование, когда специалист дает рекомендации на основе данных доказательной медицины и учитывает пожелания супружеской пары. Соблюдение этого принципа особенно важно, так как убеждение врача не всегда совпадает с результатами исследования.

Чем же объясняется низкий процент использования ГК?

Вероятнее всего, одной из основных причин являются демографические факторы (снижение рождаемости в 90-х годах, миграция, планирование беременности). Кроме того, эти препараты в основном назначают с лечебной целью короткими курсами с перерывами. Как видно из таблицы 1, о методе оральной контрацепции

знает большинство женщин (93,5%), но назначают его использование своим пациенткам лишь 3,7% специалистов. Следует отметить, что многие женщины (примерно 42%) прекращают прием препаратов, не проконсультировавшись с врачом. При этом 19% из них не используют новые противозачаточные средства, а 70% – выбирают наименее эффективный метод контрацепции (Rosenberg et al., 1998; Carolyn L., 2007). Необоснованные страхи часто являются препятствием к более широкому применению КОК.

Существуют ли доказательства того, что КОК безопасны для здоровья при условии их правильного выбора и назначения (с учетом показаний, противопоказаний, рисков, семейного анамнеза)?

Наиболее изученными являются КОК с прогестинами 2-го (левоноргестрел, медроксипрогестерона ацетат) и 3-го (дезогестрел, гестоден) поколений. Подтверждение того факта, что применение КОК повышает или снижает риск развития определенных заболеваний, зависит от времени наблюдения за пациентками; критериев, по которым проводились исследования; препаратов, применяемых с целью контрацепции; заболеваемости в данной популяции. Именно поэтому и заслуживают внимание данные, основанные на принципах доказательной медицины. Установлено, что использование оральных ГК не снижает среднюю продолжительность жизни женщин. Более того, британские врачи обнаружили, что пациентки, принимавшие КОК, живут несколько дольше, чем те, кто их не использует. Эти результаты подтверждены учеными из университета Абердина (Шотландия) и опубликованы в British Medical Journal (2010). Как показало исследование, проводившееся на протяжении 39 лет с большим объемом выборки (46 000 пациенток), применение КОК не связано с повышенным риском преждевременной смерти. Также в этой группе наблюдался более низкий процент заболевания раком шейки матки (РШМ). Однако баланс преимуществ и рисков может варьировать в зависимости от особенностей приема препаратов и состояния здоровья женщины. Квалифицированное консультирование обеспечивает снижение побочных эффектов КОК и позволяет принимать их длительно. Интересен тот факт, что ученые этого института ранее публиковали данные о том, что КОК

Таблица 1. Выбор методов контрацепции женщинами репродуктивного возраста (%)

Метод	Знают о методе	Отдают предпочтение
Внутриматочные контрацептивы	94,0	12,1
ОК (КОК, прогестиновые таблетки)	93,5	3,7
Презервативы	98,8	21,1
Женская стерилизация	79,5	0,5



повышают риск заболеваний сердечно-сосудистой системы. Позже они отметили, что этот риск является более высоким у курящих и у лиц с отягощенным анамнезом (тромбофилии), а у здоровых женщин он равен популяционному. Исследователи сделали вывод, что правильное назначение КОК с учетом факторов риска не приводит к различным осложнениям. Эти данные подтверждены рядом долгосрочных испытаний, которые проводились в других странах. Так, в исследованиях, выполненных с 1976 по 1988 г. было доказано, что относительный риск (ОР) смерти от рака составил 0,92 (95% доверительный интервал [ДИ]: 0,1-1,03), а от сердечно-сосудистых заболеваний – 0,86 (ДИ: 0,71-1,05). Еще в одном из испытаний, которое проводилось в Великобритании с 1968 по 2000 г., установлено, что показатель смертности у женщин, принимавших КОК, не отличался или даже был меньше такового в сравнении с теми, кто не использовал эти препараты. В течение десяти лет после применения КОК снижаются возможные риски и сохраняются благоприятные профилактические эффекты (снижение развития рака яичников, матки). Препараты КОК с новыми составляющими (например дроспиренон) и новыми путями введения (трансдермально, вагинально) требуют дальнейшего тщательного изучения, поскольку прошло недостаточно времени для долгосрочных выводов.

Чего опасаются врачи, а также и женщины, которые начинают принимать КОК?

Следует обратить внимание пациенток на следующие доказанные факты.

КОК снижают риск развития рака яичников

На основании данных 45 эпидемиологических исследований (110 560 женщин) можно констатировать снижение риска развития рака яичников в два раза, которое прямо пропорционально длительности приема КОК и сохраняется через 30 лет после прекращения приема контрацептивов (рис. 2). Кроме того, наблюда-

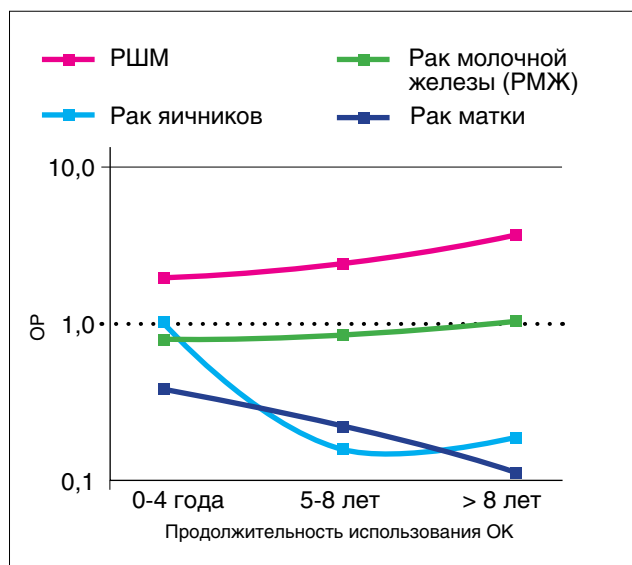


Рис. 2. Риск гинекологических раков и продолжительность использования ОК

ется снижение риска развития пограничных опухолей яичников у лиц, принимающих КОК, а также у носителей мутаций гена BRCA (Ульрих Е.А. и соавт., 2009). А, как известно, мутации гена BRCA является одним из патогенетических звеньев развития опухолевого процесса.

КОК снижают риск развития рака матки

В результате проведенных 4 когортных и 21 случай-контроль исследований ученые пришли к выводу, что у женщин, принимавших КОК, отмечается снижение риска развития рака матки в два раза, которое прямо пропорционально длительности приема КОК. Снижение риска сохраняется через 15 лет после прекращения приема этих препаратов (Ульрих Е.А. и соавт., 2009).

Можно ли назначать КОК при миомах матки?

Согласно Медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции (Medical eligibility criteria for contraceptive use, ВОЗ, 2009), КОК не противопоказаны при миомах матки (критерий 1). При этом заболевании опасен аборт и нежелательная беременность, которые могут ухудшить его течение. В некоторых случаях, например когда размер узлов достигает 1,5-2 см, при использовании КОК с дезогестрелом (Новинет) отмечаются стабилизация их роста, профилактические эффекты на эндометрий (Тихомиров Л., 2007). Новинет устраняет гиперэстрогению и локальную гиперпрогестеронемию, которые являются основными звеньями патогенеза данного заболевания. Эстрогены в КОК не вызывают усиления пролиферативных процессов в миоматозных узлах и эндометрии за счет повышения действия прогестинов (вследствие увеличения экспрессии рецепторов прогестерона). Дезогестрел обладает значительным сродством к рецепторам прогестерона, высоким антипролиферативным и антиовуляторным индексом, что обеспечивает достаточное подавление влияний фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, а также антипролиферативный эффект на эндометрий. Синтез ЭЭ во время приема КОК минимален, в результате чего не развивается гиперэстрогемия (Тихомиров Л., 2007).

Могут ли КОК, вагинальные кольца влиять на развитие РШМ?

История вопроса. Когда проводили анализ первых исследований, не учитывали взаимосвязь между вирусом папилломы человека (ВПЧ) и риском развития РШМ. Поэтому были получены следующие данные. При проведении 7 когортных и 22 случай-контроль исследований выявлено повышение риска развития РШМ, ассоциированное с увеличением длительности использования КОК (непрерывный прием более 5 лет). Риск несколько повышается в отношении *carcinoma in situ* шейки матки по сравнению с инвазивными карциномами и снижается с увеличением времени прекращения приема КОК. У женщин с положительным тестом на папилломавирусную инфекцию риск развития РШМ выше в сравнении с остальной популяцией (Ульрих Е.А. и соавт., 2009).



Результаты когортного исследования, проводимого Hannaford et al. в период 1968-2004 гг. (46 000 участниц), свидетельствуют, что частота возникновения рака у женщин, никогда не употреблявших КОК, была 11,2 по сравнению с 14,9 на 100 000 человеко/лет у лиц, принимавших КОК. Это означает, что у женщин, когда-либо употреблявших КОК, вероятность развития РШМ в числовом отношении более высока (14,9 против 11,2), но статистически не достоверна по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими эти контрацептивы (ОР 1,33; 95% ДИ: 0,92-1,94). При анализе продолжительности приема КОК, ОР возникновения РШМ был статистически значимым только для тех, кто принимал КОК в течение 8 лет и более (ОР 2,73; 95% ДИ: 1,61-4,61). **Длительность приема КОК до 8 лет является прогностически безопасной.**

Результаты когортного исследования Vessey and Painter (1968-1974) показывают, что отношение частот для РШМ среди женщин, принимавших КОК, было равным 4,2 (95% ДИ: 1,8-12,0). При этом наблюдалась выраженная положительная ассоциация с длительностью использования КОК. Отношение частот для РШМ повышалось с 2,9 (95% ДИ: 0,9-9,9) при приеме КОК в течение 48 мес до 6,1 (95% ДИ: 2,5-17,9) при применении КОК на протяжении 97 мес и более.

Данные систематического обзора 28 исследований Smith et al. свидетельствуют, что при сроке приема КОК до 5 лет ОР составлял 1,1 (95% ДИ: 1,1-1,2), при приеме от пяти до девяти лет — 1,6 (95% ДИ: 1,4-1,7) и повышался до 2,2 (95% ДИ: 1,9-2,4) при 10-летнем и более сроке применения.

В исследованиях установлено, что наряду с повышением риска развития РШМ с увеличением длительности приема КОК снижение этого риска наблюдается после прекращения использования КОК. Через 10 лет такой риск становится равным риску РШМ у лиц, никогда не принимавших контрацептивы.

Современный взгляд на проблему.

Проанализировав данные доказательной медицины, можно сделать следующие выводы:

- папилломавирусная инфекция — основная причина развития РШМ;
- не доказано, что КОК обуславливают риск развития РШМ. Прием КОК, вероятнее всего, является сопутствующей причиной. Лица, принимающие КОК, чаще инфицируются ВПЧ;
- у женщин, использующих КОК менее пяти лет, повышение риска развития этого заболевания не наблюдалось;
- риск РШМ у женщин, не принимавших КОК, был равен таковому у тех, кто не принимал КОК больше 10 лет, т.е. со временем после приема КОК риск снижается (рис. 3).

Согласно данным исследований, опубликованным в марте 2010 г., в Великобритании отмечалось снижение смертности женщин от онкологической патологии органов репродуктивной системы за счет существенного снижения заболеваемости раком матки и раком

яичников в сравнении с потенциальным риском и смертностью от РШМ. Это в конечном счете привело к снижению общего показателя смертности от онкологических заболеваний репродуктивной системы и увеличению продолжительности жизни женщин. Согласно Медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции (ВОЗ, 2009), само по себе применение КОК не является причиной развития РШМ.

Хотелось бы отметить, что на сегодня нет достаточного количества данных по изучению риска возникновения РШМ при использовании вагинальных гормональных колец. Данный вопрос находится в стадии изучения. В основном это обусловлено следующими факторами:

- для анализа имеющихся исследований по этому вопросу недостаточно. Вагинальные кольца (в отличие от КОК) реже используются женщинами, и поэтому для набора статистически значимого количества участниц в исследование требуется больше времени;
- для развития цервикальной интраэпителиальной неоплазии необходимо не менее пяти лет;
- в данном вопросе не следует однозначно экстраполировать результаты, полученные при приеме КОК в отношении возможных рисков использования вагинальных колец из-за различных путей введения гормонов в организм. Известно, что при инфицировании ВПЧ возможно повышение риска образования канцерогенных метаболитов ЭЭ во влагалище, особенно на фоне локальной гиперэстрогении. Поэтому для подтверждения безопасности применения вагинальных колец, особенно женщинами, инфицированными ВПЧ, необходимы дальнейшие исследования. Также требует изучения вопрос влияния вагинальных колец на возникновение рака головки полового члена у партнеров.

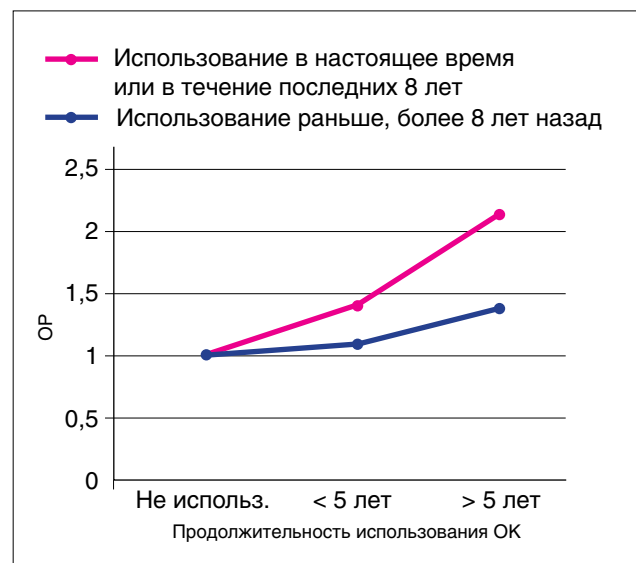


Рис. 3. Взаимосвязь длительности применения ОК с риском развития РШМ



КОК и РМЖ

При анализе 54 научных работ исследователи обнаружили небольшое повышение риска развития РМЖ при использовании ОК, снижающееся при их продолжительном приеме (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996). В популяционном исследовании случай-контроль (Marchbanks P. A., 2002) не отмечено повышения риска развития РМЖ при приеме ОК. В ходе двух крупных когортных исследований (1,5 млн человек/лет) также не выявлено повышения риска РМЖ при использовании таких контрацептивов (Vessey M., 2006; Hannaford P.C., 2007).

Не отмечено повышения риска развития РМЖ у следующих категорий женщин:

- использующих ОК в настоящий момент (ОР 1,0; 95% ДИ: 0,8-1,3);
- у принимавших их ранее (ОР 0,9; 95% ДИ: 0,8-1,0);
- при длительном приеме ОК;
- в случае начала использования ОК в подростковом возрасте;
- при наличии РМЖ у ближайших родственников.

Не было выявлено отличий при использовании КОК с высоким (> 50 мкг) и низким содержанием эстрогенов (< 50 мкг) (Women's Contraceptive and Reproductive Experiences Study, Marchbanks P.A., et al. 2002).

Существует множество исследований (ретроспективных и проспективных), в которых изучали наличие связи между употреблением КОК и РМЖ. Однако нет последовательных и четких доказательств того, что КОК повышают риск развития РМЖ. Влияние наследственности на РМЖ еще полностью не изучено (Vessey M., Painter R., 2006; Hannaford P.C., et al., 2007). На основании результатов десяти когортных и 60 случай-контроль исследований, включавших более 60 тыс. женщин, можно констатировать, что риск развития РМЖ не коррелирует с длительностью приема, типом и дозой препаратов. Также не наблюдается повышения риска среди женщин, использующих чистые гестагены.

Неоднозначен риск у женщин с наследственной предрасположенностью к РМЖ (длительное использование КОК более благоприятно для носительниц мутаций гена BRSA1 (ОР 1,51) по сравнению с BRSA2 (ОР 2,27) (Brohet et al, 2007).

При назначении КОК необходимо учитывать риск развития РМЖ (наследственный анамнез, возможная мутация гена BRSA1, BRSA2, курение, злоупотребление алкоголем и т.д.). Учет этих факторов во время консультирования позволяет правильно назначить КОК и тем самым уменьшить опасения женщины.

КОК и доброкачественные заболевания МЖ

Эта проблема вызывает большой интерес у гинекологов и маммологов. Пролиферативные процессы в МЖ отличаются от таковых в матке. Это прежде всего связано с тем, что прогестерон в МЖ стимулирует пролиферативные процессы (митоз), а в матке – апоптоз. В физиологическом менструальном цикле (МЦ) пик митозов в эндометрии наблюдается в 1-ю фазу накануне овуляции, а в МЖ – в середине 2-й фазы МЦ

(при максимальной концентрации прогестерона). В развитии патологии МЖ имеет значение не абсолютная величина эстрогенов и прогестерона в крови, а состояние рецепторного поля. Активация рецепторного аппарата в ткани МЖ на фоне нарушенного гормонального равновесия способствует развитию пролиферативных процессов. Рецепторы к прогестерону образуются только при определенной концентрации эстрогенов в 1-ю фазу МЦ (Корженкова Г.П., 2003). Поэтому основным патогенетическим механизмом в развитии дисгормональных заболеваний МЖ является нарушение циклического образования гормонов и изменение их циклических влияний на процессы пролиферации и апоптоза в МЖ. Прием КОК обуславливает монотонный гормональный уровень в организме, что оказывает лечебный и профилактический эффект при дисгормональных заболеваниях МЖ. Существует мнение, что эстрогены в КОК вызывают усиление пролиферативных процессов в МЖ, однако в состав препаратов входят и прогестины. Именно поэтому эстрогены в составе КОК не вызывают гиперэстрогенных состояний. Синтез ЭЭ во время приема КОК минимален.

В исследованиях показано, что у женщин, которые принимали КОК, риск госпитализации по поводу доброкачественных образований МЖ был более низким. Кроме того, у этих лиц отмечено снижение частоты фиброаденом и гиперплазии протоков МЖ на 40% (Vessey M., Yeates D., 2007). В МЖ на развитие пролиферативных процессов оказывают влияние как эстрогены, так и прогестерон. В зависимости от дозы и продолжительности воздействия прогестерон может потенциально видоизменять ответ нормальных и раковых клеток МЖ. Комбинированное лечение (эстрогены + прогестерон) способствовало уменьшению числа клеток с эстрогенными и прогестероновыми рецепторами (Международный конгресс по изучению менопаузы, 2005).

Низкодозированные КОК (20-35 мкг ЭЭ) при диффузной форме фиброзно-кистозной мастопатии (ФКМ) не противопоказаны (Marchbanks P.A. et al. 2002). С учетом того, что все КОК в качестве эстрогенного компонента содержат ЭЭ, представляет интерес, каким образом различные прогестины влияют на пролиферативные процессы в МЖ. Результаты большинства исследований свидетельствуют, что КОК с разными прогестинами имеют сравнительно одинаковые профили безопасности, но возможно все же разное их влияние на МЖ. Так, по данным Seeger H. et al. (2003), гестоден и дезогестрел ингибируют процессы пролиферации в МЖ, левоноргестрел не снижает вызванную эстрогенами стимуляцию, а дроспиренон и медроксипрогестерон оказывают дозозависимый эффект в увеличении пролиферации (Otto C et al., 2008).

Особый интерес вызывает гестоден, поскольку для него характерны следующие особенности:

- высокое сродство к рецепторам прогестерона, что обеспечивает полноценную реализацию антиэстрогенного действия;



- отсутствие метаболизма при первичном прохождении через печень;
- стопроцентная биодоступность, позволяющая снизить дозу гестодена до 75 мкг;
- антиминералокортикоидный эффект, что дает возможность снизить вероятность возникновения побочных эффектов (напряжение МЖ)
- метаболическая нейтральность;
- это единственный гестаген, не влияющий на активность эстрогенных рецепторов в культуре раковых клеток COS-7. При сравнительном анализе способности различных гестагенов изменять активность α - и β -эстрогенных рецепторов в культуре клеток COS-7 обнаружено, что норэтистерон, норэтинодрел и дезогестрел стимулируют α -эстрогенные рецепторы, а норгестрел, левоноргестрел, норэтистерон и норэтинодрел – β -эстрогенные рецепторы (Rabe T., Bohlmann M.K. et al., 2000).

Именно поэтому КОК, в которые входит гестоден (Линдинет 20 и Линдинет 30), оказывают защитный эффект при потенциальном риске ФКМ и терапевтический – при наличии ее диффузной формы (de Lieto A., de Rosa G., 1994).

Дискуссии о применении КОК при патологии МЖ также связаны с тем фактом, что в разных странах существуют свои особенности номенклатуры доброкачественных заболеваний и переходных состояний МЖ. Где именно граница между нормой и патологией? Согласно классификации доброкачественных заболеваний МЖ (Mansel R.E. et al., 2004), у пациенток в возрасте 15–25 лет фиброаденома относится к абберациям, а гигантская фиброаденома рассматривается как заболевание; в возрасте 25–40 лет масталгия, узлообразование – это абберации, тяжелая масталгия – заболевание. Масталгия в среднем встречается у 60% женщин репродуктивного возраста. Согласно рекомендациям ВОЗ (Критерии преемственности методов контрацепции, 2009), доброкачественный процесс в МЖ, а также отягощенная наследственность по заболеванию РМЖ являются состояниями, при которых нет ограничений при приеме комбинированных и гестагенных контрацептивов (категория приемлемости 1). Консультируя пациентку при выборе метода контрацепции, всегда следует учитывать критерий польза/риск, выяснять семейный анамнез и анамнез данной конкретной женщины.

С чем связаны побочные эффекты на фоне применения КОК?

Осложнения являются показанием к отмене КОК. Побочные эффекты связаны с периодом адаптации организма к контрацептиву и не требуют его отмены. Все КОК, независимо от режима их приема (21 + 7; 24 + 4), имеют одинаковые побочные эффекты (в инструкции к препаратам). Период адаптации – это срок, в течение которого происходит изменение циклического уровня гормонов (до приема КОК) к монотонному уровню (на фоне приема КОК). Период адаптации возникает не у всех женщин и длится 3–4 мес. Такая продолжительность, вероятно, связана с подавлением цикла разви-

тия фолликула (цикл развития фолликула при физиологическом МЦ 3 мес). Раньше побочные эффекты связывали с эстрогенным компонентом. Снижение дозы ЭЭ с 50 до 30 и 20 мкг в современных КОК позволило свести их эстрогензависимые побочные эффекты к минимуму. Поэтому причиной побочного действия может быть период адаптации (период снижения уровня гормонов) и/или увеличение уровня ФСГ и ЛГ в 7-дневный интервал при приеме в режиме 21 + 7. Появление режима 24 + 4 и других вариантов пролонгированного приема, к сожалению, до конца не решило данную проблему, поскольку они практически не отличаются (о чем сказано в инструкции к препаратам).

Согласно данным Кокрановского обзора «Сравнение непрерывного и циклического режимов использования комбинированных оральных контрацептивов для контрацепции (систематический обзор рандомизированных контролируемых испытаний, 2006)», оба режима – циклический и пролонгированный – хорошо переносятся женщинами. При пролонгированном режиме отмечается меньше симптомов отмены, однако результаты невозможно объединить в метаанализ из-за отличий в методологии исследований. Во-первых, циклический и пролонгированный режимы сравнивали при приеме препаратов с одинаковым составом; во-вторых, не изучались одновременно разные препараты в различных режимах; в-третьих, существовала разная методология оценки побочных эффектов (оценка кровотечений отмены и других жалоб). Например, выводы о преимуществе приема 24 + 4 над режимом 21 + 7 сделаны на основании исследований (Klipping S., 2008), касающихся одной и той же комбинации – 20 мкг ЭЭ и 3000 мкг дроспиренона. В Кокрановском обзоре был сделан вывод, что женщины одинаково хотели бы использовать как циклический, так и пролонгированный режимы приема таблеток. Нет достаточного количества исследований, в которых бы сравнивали режимы 24 + 4 и 21 + 7 при приеме ОК с разными прогестинами. С этой целью необходимы дальнейшие испытания циклического и пролонгированного приема КОК с едиными критериями.

Поэтому выбор режима приема контрацептивов зависит только от желания женщины. Пролонгированный режим, согласно рекомендациям Ассоциации специалистов по репродукции (ARHP), клиническим рекомендациям по гормональной контрацепции (Киев, 2007), рекомендуется преимущественно с лечебной целью при эндометриозе, предменструальном синдроме, миоме матки, меноррагии. Побочные эффекты в период адаптации на фоне КОК можно уменьшить за счет индивидуального подбора контрацептива (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., 2009).

Необходим ли 7-дневный перерыв в приеме КОК?

Режим 21 + 7 приемлем для большинства женщин, принимающих КОК с противозачаточной целью. Во время 7-дневного перерыва у некоторых из них возникают нежелательные эффекты, которые не являются противопоказаниями к приему контрацептивов и проходят самостоятельно через 3 мес. Если подобрать

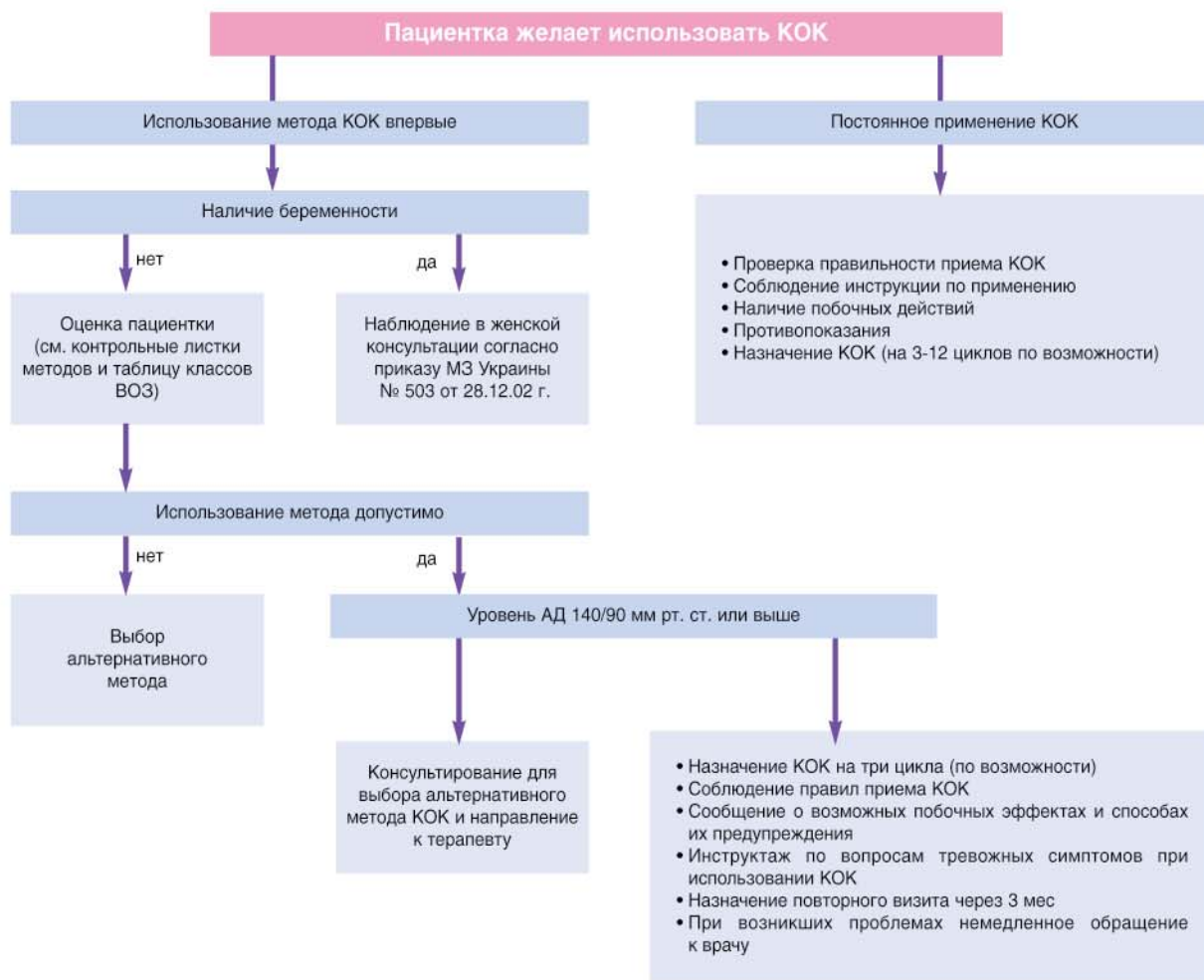


Рис. 4. Алгоритм назначения КОК (Жук С.И., Захудаева Л.Д., 2007)

При отягощенном семейном анамнезе – скрининговое обследование системы гемостаза, липидного и углеводного обмена.

Обследование перед началом использования КОК:

- измерение АД;
- осмотр МЖ, живота;
- гинекологический осмотр;
- мазок на онкоцитологию

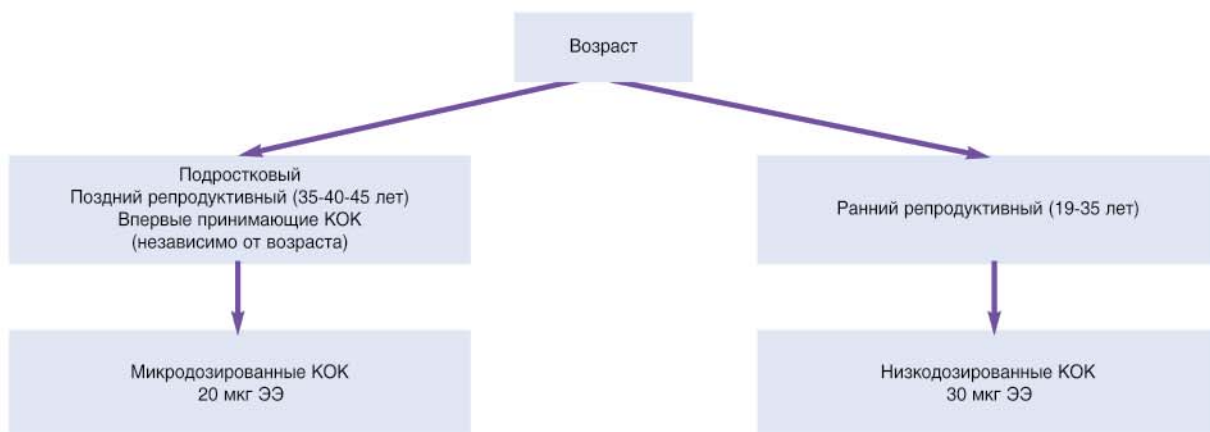


Рис. 5. Алгоритм подбора монофазных КОК



препарат индивидуально в режиме 21 + 7, женщина будет чувствовать себя комфортно, даже несмотря на то что на фоне других препаратов ранее у нее наблюдались побочные эффекты. Суммарная гормональная нагрузка на цикл приема в режиме 21 + 7 меньше, чем при пролонгированном приеме этих же препаратов (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., 2008).

Во время 7-дневного перерыва незначительное повышение ФСГ стоит рассматривать как положительный момент в длительном приеме КОК, так как поддерживается связь между яичником и гипоталамусом. Это важно в восстановлении фертильности после отмены препаратов (ребаунд-эффект).

Как влияют пути введения ГК (пероральный или вагинальный) на выбор женщиной метода контрацепции?

Согласно данным исследований, внедрение новой методики подбора контрацепции, основанной на режимах применения современных гормональных контрацептивов (еженедельный прием и прием «один на месяц») повышает приверженность к методу гормональной контрацепции. Однако таблетированные ОК являются более изученными, чем вагинальные кольца, относительно их влияния на риск развития РШМ, рака головки полового члена партнера. Информирование пациенток о недостаточности долгосрочных исследований в этом вопросе может повлиять на их выбор и приверженность к некоторым видам контрацепции, что требует дальнейшего изучения.

С чего следует начинать подбор КОК?

Согласно Медицинским критериям приемлемости использования методов контрацепции, с учетом всего сказанного выше, КОК необходимо подбирать индивидуально по принципу польза/риск.

Как подбирать КОК женщинам, у которых критерий преимущества 1 (метод абсолютно безопасен), т.е. здоровым женщинам?

Согласно Приказу МЗ Украины № 582 от 15.12.2003 г. «Об утверждении клинических протоколов акушер-

ской и гинекологической помощи», определен следующий алгоритм назначения КОК (рис. 4, 5).

Как видно из этих таблиц, с помощью алгоритма определяют, кому можно назначить КОК. Однако, какой выбрать препарат из многообразия контрацептивов, которые отличаются не только по количеству эстрогенного компонента, но и по прогестинному компоненту, определить не представляется возможным.

Препаратом «старта» для тех, кто никогда не принимал КОК, для женщин в возрасте до 25 и после 35 лет, являются КОК, содержащие минимальное количество гормонов (20 мкг ЭЭ). Однако дальше опять возникает трудность: какой контрацептив выбрать из списка препаратов, содержащих 20 мкг ЭЭ? Многие авторы рекомендуют подбирать КОК с учетом их непротивопоказательных эффектов (при гиперандрогениях применяют одни препараты, при предменструальном синдроме – другие и т.д.). А какой же препарат подобрать здоровой женщине, у которой нет проявлений гормональных нарушений? Неслучайно на фармацевтическом рынке присутствуют КОК с разными прогестинами, которые отличаются по индексам селективности, т.е. по-разному взаимодействуют с рецепторами к прогестерону и андрогенам. Логично было бы подбирать КОК с учетом их взаимодействия с рецепторами. Но как это сделать на практике? Раньше предлагали подбирать КОК с учетом фенотипов. Однако такой подход к использованию контрацептивов недостаточен, поскольку фенотип – это только внешние проявления гормональных изменений конституции, ее гормональной составляющей. При таком подходе остаются без внимания генетически обусловленные особенности организма: биохимические, иммунологические, физиологические (гормональные), психологические и др. (Жук С.И., Захурдаева Л.Д., 2009).

Поэтому интересен подбор КОК на основе конституциональных особенностей (рис. 6). Конституция организма, как и индивидуальность, в отличие от фенотипа, не меняется. Назначение препарата на основании конституциональных особенностей – это подбор контрацептивов с учетом гормонального и генетического статусов. В данном случае влияние на организм КОК будет минимальным, а более низким – показатель

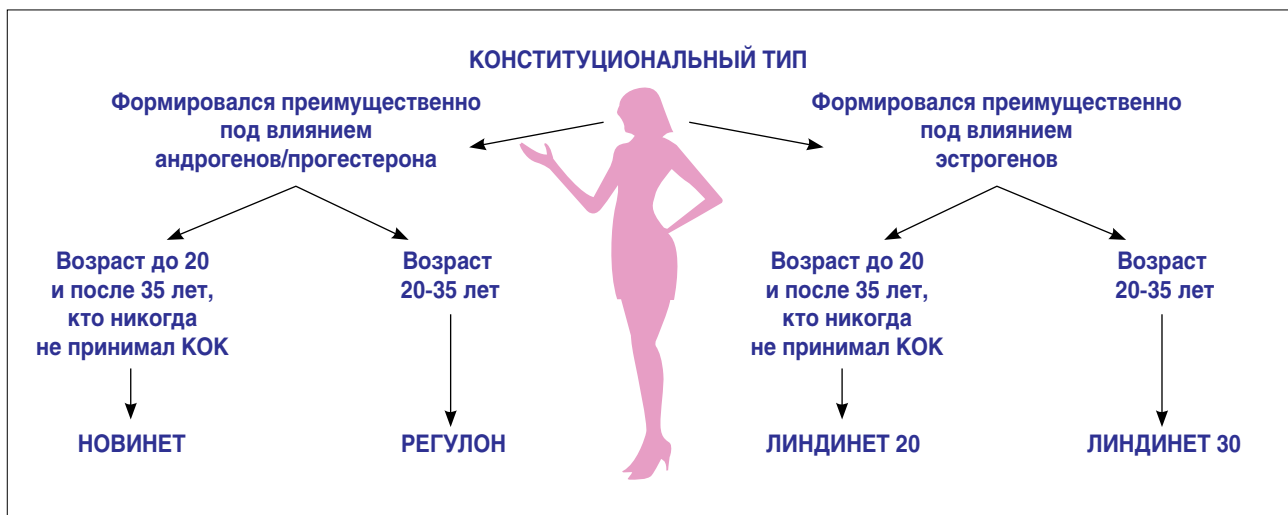


Рис. 6. Алгоритм подбора КОК согласно конституциональным особенностям организма (Захурдаева Л.Д., 2010)



возникновения побочных эффектов, что увеличивает переносимость препаратов и обеспечивает длительность их приема.

Авторы акцентируют внимание на том, что фенотип и конституция – это разные понятия. Подбор КОК необходимо осуществлять следующим образом: выяснить возраст, тщательно собрать анамнез и оценить фенотип. Именно сочетание этих факторов и является предопределяющим в выборе КОК. Фенотип может измениться с возрастом, поэтому данные анамнеза очень ценны: как проходило становление менструальной функции, когда появились менструации, каков МЦ, как протекали беременности, как переносятся физические нагрузки, какая кожа, были ли токсикозы во время беременности и т.д. Все эти сведения позволяют определить, к какому конституциональному типу относится женщина, хотя не всегда, к сожалению, это возможно точно установить. И все же большинству пациенток удается подобрать КОК. Прослеживается связь между конституцией и рядом гинекологических заболеваний. Препараты, которые подбирают согласно конституции, применяются и для лечения при этих же заболеваниях. Идеально было бы назначать КОК, зная «рецепторное поле» женщины. Однако в практической медицине это пока невозможно, а имеет только научное значение. Определение гормонов перед применением КОК не целесообразно по экономическим и диагностическим критериям, так как в большинстве случаев не информативно.

Преимущества выбора КОК по конституциональному типу:

- безопасность;
- простота приема – нет необходимости в специальном оборудовании;
- экономичность – не требуются дополнительные финансовые затраты на исследования. Препараты Новинет, Регулон, Линдинет 20 и Линдинет 30 доступны по цене;
- эффективность – снижение частоты межменструальных кровянистых выделений, повышение приверженности женщин к данному методу, увеличение переносимости. При этом сохраняется стабильный вес, не снижаются благоприятные воздействия гормонов: андрогенов, эстрогенов, прогестерона;
- индивидуальность – подбор не только препарата, но и режима его назначения 21 + 7; 63 + 7.

Современным стилем в гормональной контрацепции является индивидуальность или концепция «в единстве и гармонии». Современные КОК – это единая гармония состава и фармакологических профилактических, и лечебных эффектов. Преимущество и выбор метода контрацепции зависят от правильного консультирования женщин, так как переносимость и продолжительность использования КОК напрямую зависят от тех рекомендаций, которые дает профессиональный консультант.

Список литературы находится в редакции



НОВИНЕТ®

20 мкг этинилэстрадиола, 150 мкг дезогестрела

Новый мир ощущений!

- ✓ *эффективность*
- ✓ *надежность*
- ✓ *безопасность*
- ✓ *доступность*
- ✓ *минимальное содержание гормонов*



Рихтер Гедеон

Основано в 1901 году

RGD: 67664/JA



Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с многоплодной беременностью

А.Н. Рыбалка, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой; А.Ф. Новицкая; Н.С. Демидова; И.А. Хомуленко, к.м.н., доцент; И.М. Шлапак, к.м.н., доцент
Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Георгиевского

Многоплодная беременность остается одной из наиболее сложных проблем современно-го акушерства в связи с высокой частотой осложнений у матери, плода и новорожденного [1, 2, 6, 7, 9]. Она приобретает особую актуальность вследствие ежегодного увеличения числа многоплодных беременностей, обусловленных широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий в лечении бесплодия [4, 5, 8, 10].

Цель исследования состояла в изучении характера и частоты развития акушерских и антенатальных осложнений у женщин с многоплодной беременностью.

Материал и методы исследования

Были обследованы 184 женщины с многоплодной беременностью – 176 (95,65%) с двойней и 8 (4,35%) с тройней – родившие в клиническом родильном доме № 2 г. Симферополя с 2001 по 2007 г. У 153 (83,15%) из них многоплодная беременность наступила самостоятельно, у 31 (16,85%) – в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, в т.ч. экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) в 22 (70,97%) случаях, стимуляции овуляции – в 8 (25,81%), внутриматочной инсеминации спермой мужа – в 1 (3,22%).

Изучены общий, соматический, акушерско-гинекологический анамнезы, течение беременности, родов, послеродового периода и состояние плодов при многоплодии. Применены клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

Результаты и их обсуждение

По возрастным категориям исследуемые разделились следующим образом. В возрасте до 20 лет было 11 (5,99%) женщин, 21–25 лет – 66 (35,86%), 26–30 лет – 52 (28,26%), 31–35 лет – 34 (18,48%), 36–40 лет – 19 (10,33%), старше 41 года – 2 (1,08%). Наибольшее количество беременных с многоплодием были в возрасте 21–30 лет – 118 (64,13%).

В городе проживало 124 женщины (67,39%), в селах – 60 (32,61%).

Соматический анамнез был отягощен у 128 беременных (69,57%). Из них страдали заболеваниями сердечно-сосудистой системы 65 (21,2%) пациенток: гипертонической болезнью – 7, вегетососудистой дистонией –

19, нейроциркуляторной дистонией – 5, дисметаболической кардиомиопатией – 4, нарушениями ритма сердца – 3, врожденным пороком сердца – 1. Эндокринную патологию определили у 51 (27,72%) пациентки: ожирение у 21, диффузный эутиреоидный зоб у 27, аутоиммунный тиреоидит у 1, гипотиреоз – у 1, сахарный диабет 1-го типа – у 1. Заболевания глаз (миопию, астигматизм) выявили у 40 (21,74%) беременных, желудочно-кишечного тракта (гастрит, дискинезию, язвенную болезнь) – у 17 (9,24%), почек (пиелонефрит) – у 24 (13,04%), хронический тонзиллит – у 12 (6,52%), варикозную болезнь – у 7 (3,8%). Инфекционные заболевания обнаружены у 7 (3,8%) беременных: ВИЧ – у 4 (в т.ч. у 3 – впервые диагностированный при этой беременности), гепатит С – у 2, сифилис – у 1.

Прооперированы по поводу аппендицита 20 (10,87%) женщин, хирургического перитонита – 2 (1,09%), внутрибрюшного кровотечения в связи с травмой органов брюшной полости – 3 (1,63%).

Все выявленные заболевания были в стадии компенсации и не приводили к существенному изменению общего состояния беременных.

Отягощенный гинекологический анамнез имели 104 (56,52%) женщины: эрозия шейки матки ранее диагностирована у 55, хронические воспалительные заболевания придатков матки – у 29, миома матки – у 5, кисты яичников – у 9 (у 7 проводили их хирургическое лечение, у 2 – гормональную терапию), синдром поликистозных яичников – у 8, нарушение овариально-менструального цикла – у 2 и по одному случаю – полип цервикального канала и бартолинит.

Бесплодием страдали 33 (17,93%) обследованных: первичным – 19 (10,32%), вторичным – 14 (7,61%). Длительность бесплодия колебалась от 1,5 до 17 лет (до 5 лет – в 15 случаях, 6–10 лет – в 10, более 10 лет – в 8). Причины бесплодия были таковы: трубно-перитонеальные – у 12 женщин; эндокринные – у 13; иммунологические – у 1; идиопатические – у 3; сочетанные – у 2. Мужской фактор как причина бесплодия выявлен в двух случаях.

В этой группе участниц исследования многоплодная беременность наступила после проведения ЭКО с переносом эмбрионов у 22 (70,97%) пациенток, стимуляции овуляции – у 8 (25,8%) и инсеминации спермой супруга – у 1 (3,22%). У двух пациенток беременность



наступила самостоятельно после консервативного гормонального лечения. Индуцированные двойни были в 27 случаях, тройни – в 3 и в 1 – четверня. В последнем случае на сроках 7-8 нед была произведена редукция двух эмбрионов, и в дальнейшем беременность прерывалась как двойня.

Оперативные вмешательства на органах малого таза ранее перенесли 11,41% женщин (тубэктомия – 9, резекцию яичников – 12). У 17 (80,95%) пациенток из 21 впоследствии с целью лечения бесплодия применяли вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ).

При изучении акушерского анамнеза выявлено, что у 70 (38,04%) обследованных эта беременность была первой. Более 7 беременностей имели 10 (5,43%) женщин. Артифициальные абортс выполняли 64 (34,78%) пациенткам, в т.ч. два и более искусственных прерывания беременности – 35 (19,02%). Самопроизвольные прерывания беременности зафиксированы у 21 (11,41%) женщины. Осложненные роды в анамнезе выявлены у 30 (16,3%) беременных, у 6 из них родоразрешение было проведено путем кесарева сечения. Перинатальные потери в анамнезе имели 8 (4,35%) лиц.

Таким образом, многоплодная беременность у большинства женщин наступила на неблагоприятном фоне, в связи с наличием экстрагенитальной и генитальной патологии.

Осложнения во время настоящей беременности возникли у 180 (97,83%) пациенток. Из них наиболее частыми были:

- угроза прерывания беременности – 69,57%;
- поздние гестозы – 33,7%;
- анемия – 69,02%;
- многоводие – 20,1%;
- маловодие – 7,07%.

В группе индуцированного многоплодия эти осложнения составили 77,42; 45,16; 64,52; 25,81 и 3,23% соответственно. У большинства женщин осложнения были сочетанными. Чаще всего анемия сочеталась с угрозой прерывания и гестозами (49,45%).

Угроза прерывания беременности диагностирована у 128 (69,57%) участниц: в I триместре у каждой пятой (20,65%), во II – более чем у каждой третьей (38,04%), в III – почти у каждой второй (44,57%) женщины. В трети случаев – у 58 (31,52%) беременных – симптомы прерывания возникали повторно, несмотря на проводимую сохраняющую терапию.

Поздние гестозы отмечены у 62 (33,7%) беременных: протеинурия – у 2, гипертензия – у 2, преэклампсия легкой степени – у 37, преэклампсия средней степени тяжести – у 12, тяжелая преэклампсия – у 9. На сроках до 30 нед гестоз развился у 25 (40,32%) женщин, 31-34 нед – у 27 (43,55%), после 35 нед – у 10 (16,13%).

Учитывая вышеизложенное, можно сделать вывод о том, что поздний гестоз при многоплодии проявляется на более ранних сроках и протекает тяжелее, чем при одноплодной беременности.

Анемия выявлена у 127 (69,02%) беременных, в т.ч. отмечена в первой половине беременности у 19 (10,33%). Наибольшее количество случаев анемии –

у 63 (34,24%) пациенток – зарегистрировано на сроках беременности 26-32 нед, т.е. в период максимального роста плодов и быстрого истощения ограниченного запаса железа в организме матери.

Патология амниона диагностирована в 50 (27,17%) случаях (многоводие – в 37, маловодие – в 13) и была обусловлена внутриутробным инфицированием у 4 (2,17%) женщин, врожденными пороками развития (ВПР) – у 7 (3,80%), фето-фетальным гемотрансфузионным близнецовым синдромом – у 2 (1,09%), диабетической фетопатией – у 1 (0,54%); в остальных 36 (19,57%) случаях – плацентарной недостаточностью.

При многоплодной беременности условия внутриутробного развития плодов являются гораздо более сложными по сравнению с одноплодной беременностью.

Патология плода отмечена в 111 (60,33%) случаях; из них дистресс плода – у 23 (12,51%) женщин, синдром задержки развития плода – у 64 (34,78%), ВПР – у 24 (13,04%). Это связано с неблагоприятными условиями развития близнецов, неравномерным поступлением питательных веществ, особенно при наличии одной плаценты, и частым развитием плацентарной недостаточности [3, 6].

Плацентарная недостаточность по данным УЗИ выявлена у 53 (28,80%) беременных: преждевременное старение плаценты – у 30 (16,30%), гипо- и гиперплазия плаценты – у 23 (12,50%).

Осложненное течение многоплодной беременности, которое привело к необходимости лечения и наблюдения в условиях акушерско-гинекологического стационара, выявлено у 146 (79,35%) женщин: однократно – у 64 (34,78%), повторно – у 82 (44,57%) беременных.

Большинство женщин были первородящие – 110 (59,78%), повторнородящих было 74 (40,22%). Группу «возрастных» первородящих (36 лет и старше) составили 8 (4,35%) исследуемых, у которых многоплодная беременность наступила в результате ВРТ после длительного бесплодия.

Своевременные роды произошли у 93 (50,54%) беременных; из них на сроке 37-38 нед – у 70 (38,04%), 39-40 нед – у 23 (12,5%). Преждевременно родила 91 (49,46%) женщина: на сроках 22-27 нед – 2 (1,09%), 28-31 нед – 15 (8,15%), 32-34 нед – 34 (18,48%), 35-36 нед – 40 (21,74%). В группе индуцированного многоплодия недонашивание составило 74,19%. В этой группе 17 (54,84%) женщин из 31 родили на сроках 32-36 нед.

Высокая частота осложнений наблюдалась и в течении многоплодных родов. Наиболее частыми были несвоевременное излитие околоплодных вод (40,22%), слабость родовой деятельности (5,43%), неправильное положение плода (53,26%), кровотечение (5,98%).

Уменьшение срока гестации обусловлено чрезмерным растяжением матки и достижением мышечными волокнами критической длины. Кроме того, выраженное перерастяжение и истончение маточной мускулатуры привело к снижению ее сократительной способности и, как следствие, к слабости родовых сил у 10 (5,43%) беременных и гипотонии матки в послеродовом периоде у 11 (5,98%).



Учитывая возникшие осложнения, в родах применяли акушерские пособия и операции: кесарево сечение – у 99 (53,8%) женщин, вакуум-экстракцию плода – у 1 (0,54%), классическое акушерское пособие при ягодичном предлежании – у 1 (0,54%), ручное отделение плаценты – у 4 (2,17%), ручной контроль полости матки – у 4 (2,17%), эпизиотомию – у 23 (12,5%).

Через естественные родовые пути роды происходили у 85 (46,2%) беременных. Следует подчеркнуть, что у всех женщин в этом случае первый плод располагался в головном предлежании. Второй плод родился в головном предлежании у 65 (35,32%) женщин, в тазовом – у 16 (8,7%). Во всех тройнях второй плод родился в головном предлежании, третий плод в головном – у 1 роженицы, в тазовом – у 2. У 1 пациентки в связи с поперечным положением 2-го плода проводили наружно-внутренний поворот плода на ножку.

Кесарево сечение проведено 99 (53,8%) женщинам по таким основным показаниям: неправильное положение плода – у 49 (26,63%), дистресс плода – у 6 (3,26%), упорная слабость родовой деятельности – у 7 (3,8%), тяжелое течение гестоза – у 4 (2,17%), рубец на матке – у 4 (2,17%), беременность после ЭКО – у 21 (11,42%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 2 (1,09%), профилактика вертикальной трансмиссии ВИЧ-инфекции – у 2 (1,09%), дискоординация родовой деятельности – у 1 (0,54%), общеравномерносуженный таз II степени – у 1 (0,54%). У двух (1,09%) женщин кесарево сечение выполнено после рождения первого плода. У одной из них это было обусловлено лобным вставлением второго плода, а у другой – выпадением петель пуповины при ягодичном предлежании у второго плода. В группе индуцированного многоплодия абдоминальное родоразрешение составило 77,42% (24 женщины). У 21 (87,50%) участницы основным показанием к операции считалось наступление беременности после ЭКО.

Выбор метода родоразрешения при многоплодии является дискуссионным, поскольку повышение частоты оперативного родоразрешения не приводит к уменьшению перинатальных потерь [1, 2, 6, 7, 9].

Послеродовой период протекал с осложнениями у 10 (5,43%) родильниц, в т.ч. у 6 (3,26%) – после оперативного родоразрешения. Субинволюция матки диагностирована у 3 женщин (1,63%), послеродовое гипотоническое кровотечение – у 4 (2,17%), нагноение подопоневротической гематомы – у 1 (0,54%), расхождение послеоперационного шва – у 1 (0,54%) и легочная гипертензия с кровохарканьем после кесарева сечения – у 1 (0,54%) пациентки. Все возникшие осложнения диагностированы на этапе родильного дома. После проведенной терапии все родильницы в удовлетворительном состоянии выписаны домой с детьми.

У 184 женщин родилось 376 детей: недоношенных – 188 (50%), доношенных – 188 (50%); мальчиков – 195 (51,86%), девочек – 181 (48,14%); живорожденных – 364 (96,81%), мертворожденных – 12 (3,19%). Массу тела при рождении до 999 г имели 6 (1,60%) плодов, 1000-1499 г – 31 (8,24%), 1500-1999 г – 58 (15,43%), 2000-2499 г – 125 (33,24%), 2500-2999 г – 120 (31,91%), 3000-3499 г – 33 (8,78%), более 3500 г – 3 (0,8%) детей.

В состоянии асфиксии родился 71 ребенок (19,51%), т.е. каждый пятый. Нуждались в оказании первичной реанимационной помощи 139 (38,19%) детей при рождении; 130 (35,71%) из них в связи с тяжестью состояния переведены в отделение реанимации. У 65 (17,86%) новорожденных проводили продленную искусственную вентиляцию легких в связи с асфиксией и пневмопатией.

В раннем неонатальном периоде задержка внутриутробного развития диагностирована у 77 (21,15%) детей, конъюгационная гипербилирубинемия – у 79 (21,7%), синдром дыхательных расстройств – у 79 (21,7%), синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости – у 47 (12,91%), отек головного мозга – у 30 (8,24%), синдром вегетовисцеральных дисфункций – у 16 (4,4%), двигательные нарушения – у 30 (8,24%), внутрочерепные кровоизлияния – у 23 (6,32%), анемия – у 18 (4,95%), гемолитическая болезнь по системе АВО – у 6 (1,65%).

С врожденными аномалиями и пороками развития родилось 90 (23,94%) детей. Аномалии опорно-двигательного аппарата выявлены у 51 (13,56%) новорожденного (плоско-вальгусные стопы – у 37 [9,85%], дисплазия тазобедренного сустава – у 11 [2,93%], костно-мышечная косолапость – у 1 [0,26%], брахидактилия – у 1 [0,26%], полидактилия – у 1 [0,26%], кривошея – у 15 [4,0%]), ВПР ЦНС (анэнцефалия, гидроцефалия, spina bifida) – у 3 (0,8%), ВПР ЖКТ (атрезия тонкого кишечника, атрезия двенадцатиперстной кишки) – у 2 (0,53%), ВПР мочеполовой системы (гидронефроз, гипоспадия, гидроцеле, крипторхизм) – у 14 (3,72%), врожденный порок сердца – у 4 (1,06%), синдром Дауна – у 1 (0,27%).

Перинатальная смертность составила 53,19‰; в группе ятрогенного многоплодия – 123,08‰, т.е. в 2,3 раза выше. Антенатально погибло 12 (31,91‰) плодов, недоношенных – 10 (26,6‰), доношенных – 2 (5,31‰), из них при индуцированной многоплодной беременности – 4 (61,54‰). Основной причиной внутриутробной гибели стала хроническая внутриутробная гипоксия вследствие патологии плаценты и пуповины у 9 (75,00%) плодов, фето-фетального гемотрансфузионного синдрома – у 1 (8,33%), внутриутробного инфицирования – у 1 (8,33%), ВПР, несовместимого с жизнью (анэнцефалия), – в 1 случае (8,33%).

В раннем неонатальном периоде умерло 8 (21,28‰) новорожденных: недоношенных – 7 (18,62‰), доношенных – 1 (2,66‰); из них при индуцированной беременности – 4 (61,54‰). Основные причины ранней неонатальной смерти: интранатальная асфиксия тяжелой степени – в 2 (25,0%) случаях, синдром дыхательных расстройств – в 4 (50,0%), врожденная инфекционная болезнь (внутриутробная пневмония, врожденный менингоэнцефалит) – в 2 (25,0%).

Большинство погибших плодов и новорожденных при многоплодии были недоношенные – 17 из 20 (85,0%). Однако нельзя рассматривать высокую перинатальную смертность только как следствие недоношенности, без учета влияния неблагоприятных условий внутриутробного развития [6, 7, 8].



Выписаны 255 (67,82%) детей, 101 (26,86%) ребенок был переведен на второй этап выхаживания, в т.ч. 1 (0,27%) – в хирургическое отделение по поводу высокой кишечной непроходимости в связи с атрезией двенадцатиперстной кишки.

Выводы

1. Многоплодная беременность является фактором высокого риска по невынашиванию, развитию позднего гестоза, анемии, многоводию, неправильному положению плода.

2. Беременность и роды у женщин с многоплодием протекают с многочисленными осложнениями и сопровождаются частыми акушерскими вмешательствами.

3. Высокий показатель патологии плода (задержка развития – 21,15%, ВПР – 23,94%) при многоплодии обусловлены плацентарными факторами.

4. Многоплодная беременность, наступившая в результате использования репродуктивных технологий, увеличивает перинатальные потери в 2,3 раза.

Список литературы находится в редакции

**Академия медицинских наук Украины
Министерство здравоохранения Украины
Научно-медицинское общество геронтологов и гериатров Украины**

Уважаемые коллеги! Приглашаем вас принять участие в работе V Национального конгресса геронтологов и гериатров Украины, который состоится **12-14 октября 2010 г.** в Киеве.

На конгрессе планируется рассмотреть такие вопросы:

- Медико-демографические и социально-экономические проблемы старения населения
- Трудоспособность, питание, быт, образ жизни и здоровье людей пожилого и старческого возраста
- Двигательная активность и старение
- Медицинская, трудовая и социальная реабилитация людей старшего возраста
- Механизмы старения клетки
- Нейро-гуморальные механизмы старения
- Стресс и возраст, пути повышения устойчивости к стрессу в старости
- Гипоксия и старение
- Возрастные изменения физиологических систем при старении
- Механизмы развития возрастной патологии
- Ускоренное старение, маркеры старения, биологический и функциональный возраст
- Профилактика ускоренного старения, разработка и изучение эффективности геропротекторов
- Иммуитет и иммунопатология и ее профилактика в старости
- Нейропсихологические аспекты старения: когнитивные функции и персоналистические особенности
- Нейродегенеративные заболевания ЦНС
- Когнитивная деятельность при старении
- Депрессия у людей пожилого возраста
- Возрастные особенности сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии
- Эпидемиология, особенности патогенеза, клиники, диагностики, профилактики и лечения заболеваний дыхательной системы, ЖКТ у людей пожилого возраста
- Атеротромбозы, тромбозы, тромбоэмболии в гериатрической практике
- Патология почек у людей пожилого возраста
- Хирургия и урология в гериатрии
- Старение и заболевания системы кроветворения
- Заболевания костно-мышечной системы и возраст
- Остеопороз и старение
- Офтальмология и отоларингология в гериатрии
- Менопауза и старение
- Андропауза и старение
- Метаболический синдром, сахарный диабет 2-го типа и возраст
- Онкологические проблемы в гериатрии
- Гериатрическая фармакология и фармакоэпидемиология
- Немедикаментозные методы воздействия на стареющий организм

Тезисы докладов следует присылать в адрес секретариата до 1 июня 2010 г. электронной почтой или в развернутом виде в конверте А4 с приложением диска и квитанции об оплате регистрационного взноса, в т.ч. и на издательские расходы (150 грн или 15 у.е.). Деньги следует высылать почтовым переводом.

Адрес секретариата: Григорьева Н.В.

ГУ «Институт геронтологии АМН Украины», ул. Вышгородская, 67, Киев 04114, Украина

<http://www.geront.kiev.ua/congr>

тел.: (044) 430-41-74, 431-05-50, 430-40-68; факс: (044) 430-41-74, 432-99-56

e-mail: Crystal_ng@ukr.net



Застосування препарату Венітан у комплексній терапії варикозної хвороби у вагітних

А.В. Жарких, В.Г. Сюсюка, Н.Г. Ізбицька, О.М. Бондаренко, К.Ю. Нерянов, С.П. Онопченко

Кафедра акушерства, гінекології та репродуктивної медицини
Запорізького державного медичного університету
Пологовий будинок № 5, м. Запоріжжя

Останніми роками хронічні захворювання вен нижніх кінцівок посідають одне з провідних місць серед усієї патології периферичних судин [8]. Варикозну хворобу (ВХ) вважають «платою людства за можливість прямоходіння» [14]. Висока частота ВХ, її тяжкі ускладнення, а також прогресування патологічного процесу під час вагітності свідчать про те, що це захворювання становить значну частину екстрагенітальної патології у період вагітності. [10]. Порушення венозного відтоку не лише призводить до погіршення самопочуття вагітних, але й до розвитку варикотромбофлебіту, тромбозу та тромбоемболії, що є реальною загрозою здоров'ю матері та плода [13]. Незважаючи на локальний характер клінічних проявів ВХ, це захворювання є системним, оскільки супроводжується активацією основних антиоксидантних ферментів. Місцеве накопичення оксирадикалів у венозних судинах нижніх кінцівок може призвести до пошкодження, а згодом – при тривалому впливі підвищеного венозного тиску – й до варикозної деформації поверхневих вен [10]. Проведені нами попередні дослідження у вагітних з ВХ свідчать про активацію процесів пероксидації та порушення антиоксидантного захисту у таких пацієнток [9].

Пусковим механізмом розвитку хронічної венозної недостатності (ХВН) є тривала венозна гіпертензія, яка викликає ряд патологічних змін та впливає на структуру венозного відділу судинного русла. Венозна гіпертензія зумовлює перебудову інтими вени. Синтез молекул адгезії сприяє накопиченню та фіксації в посткапілярних венулах лейкоцитів, які завдяки полімеризації актину та утворенню псевдоподій отримують підвищену ригідність [3]. Внаслідок локальної гіпертензії та венозного стазу розкриваються артеріовенозні шунти з розвитком субкомпенсованого метаболічного алкалозу. Венозна стінка стає вразливою до підвищеного венозного тиску через посилений притік крові та розкриті артеріовенозні шунти у дистальних відділах нижніх кінцівок. Саме ці механізми зумовлюють розвиток ектазії вен. Артеріалізація венозної крові та знижений внаслідок цього дебіт кровотоку в капілярах призводить до гіпоксії тканин, їх ацидозу, накопичення вуглекислоти, порушує проникність капілярів, сприяє

розвитку набряків та прогресуванню ВХ. Найбільш значні зміни за цих обставин відбуваються саме в підшкірних венах, оскільки їхня стінка зустрічає значно менший опір з боку оточуючих тканин. У понад половини жінок під час вагітності ВХ прогресує відповідно до збільшення строку гестації [5].

Захворювання вен є небезпечним, оскільки часто викликає розвиток ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду [2, 4, 5, 7, 12], що суттєво впливає на показники перинатальної та материнської смертності. Висока розповсюдженість ВХ є важливою медико-соціальною проблемою і потребує своєчасної діагностики та адекватного її лікування [11].

Проведені випробування препарату Венітан свідчать про його ефективність у комплексній терапії ВХ та її ускладнень. Окрім того, Венітан сприяє зменшенню набряку тканин і нормалізації циркуляції крові у венозному руслі при лікуванні спортивних травм [1, 6].

Мета нашого дослідження полягала в оцінюванні ефективності та безпечності застосування препарату Венітан у комплексному лікуванні ВХ у вагітних.

Матеріали і методи дослідження

Під спостереженням знаходилися 70 жінок на строках вагітності 36-40 тиж. До першої (основної) групи ввійшли 40 пацієнток з ВХ, яким протягом 10-14 днів до розродження та у післяпологовому періоді призначали місцево препарат Венітан у вигляді крему. Його наносили на уражені ділянки шкіри тричі на день на фоні еластичної компресії нижніх кінцівок. Другу (контрольну) групу становили 30 осіб без будь-яких проявів ВХ. Дослідження проводили на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктивної медицини Запорізького державного медичного університету у пологовому будинку № 5 м. Запоріжжя.

Клінічне та параклінічне обстеження виконували на строках вагітності 36-40 тиж, а також у пологах та у післяпологовому періоді. Клініко-біохімічне обстеження включало лабораторні дослідження, які здійснювали в динаміці за стандартними методиками з обов'язковим визначенням показників судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу. Для оцінки функціонального стану системи мати-



плацента-плід проводили непряму кардіотокографію на апараті Biosys BFM-800 за шкалою W. Fischer (1976) та ультразвукову фето- та плацентометрію на апараті Logiq 100 PRO. Для статистичної обробки використовували програму Microsoft Excel.

Результати дослідження та їх обговорення

Венітан крем – це комплексний препарат рослинного походження переважно з ангіопротекторною активністю. Основною активною речовиною є екстракт насіння кінського каштана (*Aesculus hippocastanum* L.). Насіння кінського каштана містить ряд активних інгредієнтів: флавонові глікозиди, кислий сапонін, есцин і катехіни. Найважливішим з них є есцин, який підвищує тонус венозних стінок і зменшує ламкість та проникність капілярів. Таким чином, зменшується набряк, активізується кровотік і поліпшується метаболізм в ушкоджених тканинах. Венітан призначений для полегшення таких станів, як набряк, відчуття тяжкості та втоми у ногах, спричинених веностазом нижніх кінцівок.

За рахунок посилення кровообігу препарат чинить сприятливий вплив при багатьох захворюваннях, що характеризуються:

- уповільненим кровообігом;
- венозним застоєм, особливо в нижніх кінцівках;
- утворенням периферичних набряків;
- трофічним пошкодженням стінок кровоносних судин;
- запальними процесами;
- тромбозом вен.

Венітан є добрим доповненням до компресійної терапії. Крім того, препарат зменшує набряк і прискорює резорбцію гематом від ударів, внаслідок інфузій чи ін'єкцій. Показанням для його застосування є порушення периферичного кровообігу, варикозне розширення вен, ХВН, відчуття тяжкості в ногах при вагітності або у разі тривалого стояння. Важливим є те, що Венітан крем можна застосовувати як при вагітності, так і в період лактації.

На основі проведеного аналізу перебігу вагітності у жінок в групах дослідження встановлено наступне. Частота таких ускладнень вагітності, як ранній гестоз, набряки, анемія вагітних, прееклампсія, невиношування у жінок з ВХ була вищою порівняно з особами

контрольної групи (рис). У жінок з ВХ ускладнення пологів у більшості своїй мали поєднаний характер. Частота оперативного розродження пацієток із ВХ становила 10%.

При оцінці стану новонароджених встановлено, що у немовлят, народжених від матерів з ВХ, загальний показник був нижчим порівняно з дітьми матерів контрольної групи як на першій, так і на п'ятій хвилині обстеження ($p < 0,01$). Зменшення загальної кількості балів за шкалою Апгар у дітей, народжених жінками з ВХ, відбувалося насамперед за рахунок показників, які характеризують дихання, колір шкіри, тонус м'язів та рефлекси. Такі зміни в першу чергу зумовлені високою частотою діагностованої плацентарної дисфункції у вагітних з ВХ.

За результатами дослідження нами встановлено, що застосування препарату Венітан у вагітних та у жінок у післяпологовому періоді на фоні комплексної терапії ВХ вен нижніх кінцівок сприяло значному зменшенню клінічної симптоматики даної патології вже на 3-тю добу його використання. На фоні проведеного лікування вагітні констатували зменшення болю та відчуття напруги в нижніх кінцівках. При об'єктивному огляді в динаміці лікування спостерігалось зменшення набряків та розмірів варикозно розширених вен і вузлів. Також слід зазначити, що під час дослідження не було виявлено алергічних реакцій та будь-яких побічних ефектів при застосуванні препарату Венітан.

Загальновідомо, що зміни у венозній системі при ВХ небезпечні для пацієток через загрозу виникнення тромбоемболічних ускладнень. Саме тому дослідження показників судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок гемостазу дають можливість діагностувати та своєчасно проводити відповідне лікування. Так, при дослідженні стану системи гемостазу, встановлені достовірно вищі рівні фібриногену та фібрину у крові пацієток з ВХ у порівнянні з відповідними показниками контрольної групи ($p < 0,05$) як до, так і після розродження. Такі зміни свідчать про активацію коагуляційної ланки гемостазу, що підвищує ризик тромбоутворення. Однак при проведенні випробування ні в одній з жінок, які застосували препарат Венітан у комплексному лікуванні ВХ, не виявлено тромбоемболічних ускладнень.

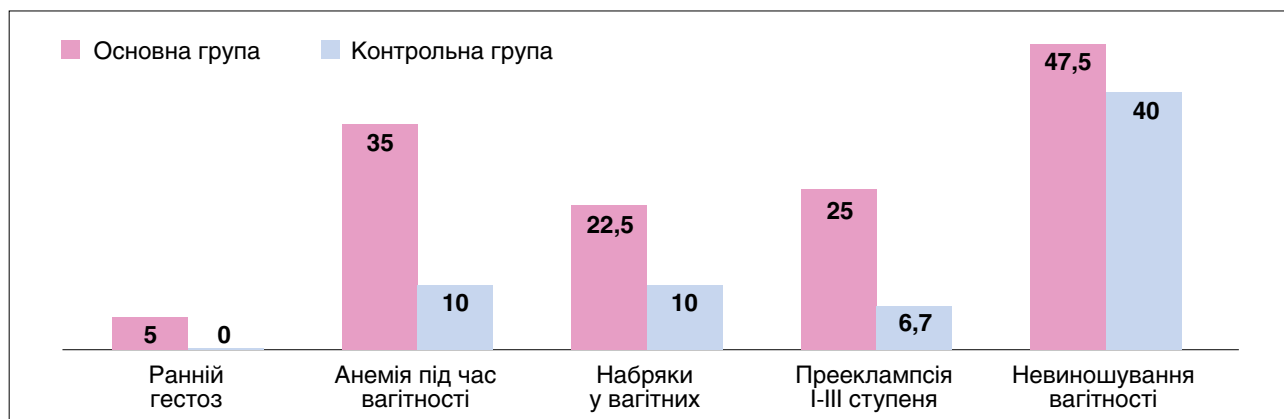


Рис. Характеристика ускладнень вагітності в групах клінічного спостереження (%)



Висновок

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що застосування препарату Венітан у вагітних та жінок у післяпологовому періоді на фоні комплексної терапії ВХ вен нижніх кінцівок сприяло значному зменшенню клінічної симптоматики даної патології вже на третю добу його використання. Проведене лікування вагітних сприяло зниженню болю та відчуття напруги в нижніх кінцівках, зменшенню набряків та розміру варикозно розширених вен і вузлів.

Література

1. Венцківська І.Б. Застосування гелю Венітан Форте у лікуванні та профілактиці варикозної хвороби вен нижніх кінцівок у вагітних та породіль / І.Б. Венцківська, Л.А. Жабіцька, К.О. Венцківський // *Медицинские аспекты здоровья женщины*. – 2008. – № 2. – С. 64-65.
2. Астахов В.М., Шемякова М.А. Варикозное расширение вен и беременность – актуальная проблема практического акушерства: Методические рекомендации. – Донецк: Новый Мир, 2002. – 32с.
3. Богачев В.Ю. Новые данные о хронической венозной недостаточности: от эпидемиологии к лечению // *Ангиология и сосудистая хирургия*. – 2002. – Т 8, № 2. – С. 119-126.
4. Василюк Я.І., Василюк С.М. Сучасні аспекти профілактики тромботичних ускладнень варикозного розширення вен нижніх кінцівок у вагітних і породіль // *Галицький лікарський вісник*. – 2002. – Т. 9, № 3. – С. 45-47.
5. Жук С.І., Камінський В.В., Шевчук Т.В. Системна ензимотерапія у вагітних, хворих на варикозну хворобу // *Фармакол. вісник*. – 1999, – № 2. – С. 54-55.
6. Никульников П.И. Комплексное лечение больных при остром варикотромбофлебите с использованием препарата Венитан Форте / П.И. Никульников, А.О. Данилец // *Практическая ангиология*. – 2008. – № 2. – С. 62-63.
7. Сенчук А.Я. Варикозная болезнь и беременность: проблема и пути ее решения // *Вісник асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2001. – № 3(13). – С. 39-51.
8. Современная диагностическая тактика при хронической патологии вен нижних конечностей / [Г.Д. Константинова, В.Ю. Богачев, А.В. Каралкин и др.] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1991. – № 11. – С. 22-24.
9. Сюсюка В.Г. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у жінок з варикозною хворобою у пізньому терміні вагітності // *Запорожский медицинский журнал*. – 2005. – № 1. – С. 47-49.
10. Трянкина С.А., Колобова О.И., Варшавский Б.Я. Роль перекисного окисления в патогенезе варикозного расширения вен. // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2003. – № 6. – С. 19-20.
11. *Флебология: Руководство для врачей* / В.С. Савельев, В.А. Гологорский, А.И. Кириенко и др. / Под ред. В.С. Савельева. – М.: Медицина, 2001. – 664 с.
12. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии. – М.: Триада-Х, 1999. – С.156-169.
13. Шостак В.А. Комплексное лечение хронической венозной недостаточности у беременных / Шостак В.А. // *Медицинские новости*. – 2008. – № 12. – С. 1-5.
14. Van der Stricht J. Флебология на заре XXI века / Van der Stricht J. // *Флеболимфология*. – 1996. – № 1. – С. 2-4.

Шановні колеги!

Запрошуємо вас на **науково-практичну конференцію з міжнародною участю «Онкологія: минуле, сьогодення, майбутнє»**, присвячену 90-річчю з дня заснування Національного інституту раку, яка відбудеться **12 травня 2010 р.** у Києві.

У роботі конференції візьмуть участь провідні вчені України та Росії, зокрема головний онколог МОЗ України, директор Національного інституту раку, д.м.н., професор І.Б. Щепотін; президент РАМН, директор Російського онкологічного наукового центру ім. М.М. Блохіна РАМН, президент Асоціації директорів центрів та інститутів онкології, радіології, рентгенології країн СНД, професор М.І. Давидов та ін.

Конференція проходитиме в конференц-залі готельного комплексу «Русь» за адресою: Київ, вул. Госпітальна, 4.

Запрошуються завідувачі кафедр онкології та радіології вищих медичних навчальних закладів МОЗ України, завідувачі онкологічних відділень науково-дослідних інститутів МОЗ та АМН України, головні лікарі обласних онкодиспансерів, головні обласні онкологи.

Під час проведення конференції працюватиме виставка провідних вітчизняних та іноземних лікарських препаратів і медичного обладнання.

З питань участі в конференції звертатися за тел.: (044) 257-10-61 – к.м.н. А.І. Селюченко.

Оргкомітет

Інформаційний спонсор – журнал



Медицинские аспекты здоровья женщины

ВЕНІТАН форте

гель

унікальний комбінований препарат, до складу якого входить есцин, гепарин, декспантенол та алантоїн

- проти набряків, відчуття важкості та втоми ніг
 - при початкових проявах венозної недостатності
 - при варикозному розширенні вен
- рекомендовано використовувати постійно протягом усієї вагітності та в період лактації.



*Поверне легкість
вашим ногам!*



Опыт применения Клеверола* в коррекции климактерических расстройств

Ю.Э. Доброхотова, д.м.н., заведующая кафедрой; Н.А. Литвинова; Е.В. Летягина
Кафедра акушерства и гинекологии Московского факультета ГОУ ВПО Российского государственного медицинского университета Росздрава

В последние десятилетия в связи с увеличением средней продолжительности жизни в современном обществе растет интерес к проблемам здоровья и улучшения качества жизни женщин старшей возрастной группы.

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

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

В репродуктивном периоде эстрогены постоянно оказывают влияние на различные органы и ткани путем взаимодействия со специфическими эстрогенными рецепторами. Данные рецепторы, кроме матки и молочных желез, локализируются в уретре, мочевом пузыре, клетках влагалища и мышцах тазового дна, в клетках мозга, сердца и артерий, костей, кожи, а также в слизистых оболочках рта, гортани, конъюнктивы и др. Эстрогены участвуют в образовании и поддержании прочности костной ткани, снижают ее резорбцию, нормализуют баланс между остеобластами и остеокластами (те и другие клетки содержат рецепторы эстрогенов). Поэтому нарушение продукции эстрогенов в организме (в менопаузе, при овариоэктомии и др.) сопровождается усилением резорбции костной ткани, развитием остеопороза и повышением ломкости костей [3, 7].

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

В настоящее время методом выбора при лечении женщин в климактерии является проведение заместительной гормонотерапии (ЗГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов.

Необходимо отметить, что в 2004 г. пересмотрены показания и противопоказания к применению ЗГТ [2, 4]. Так, к климактерическим расстройствам, требующим коррекции, относят:

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

К применению ЗГТ существуют серьезные противопоказания, такие как:

- рак молочной железы в анамнезе в настоящее время или подозрение на него;
- эстрогензависимые злокачественные опухоли (рак эндометрия или подозрение на эту патологию);
- кровяные выделения из половых путей неясной этиологии;
- нелеченая гиперплазия эндометрия;
- венозная тромбоэмболия в анамнезе или в данное время (тромбоз глубоких вен, легочная эмболия);
- артериальная тромбоэмболическая болезнь в настоящее время (стенокардия, инфаркт миокарда);
- некомпенсированная артериальная гипертензия (относительное противопоказание);
- заболевания печени в острой стадии или стадии обострения;
- аллергия к активным веществам или к любому из компонентов препарата;
- кожная порфирия (абсолютное противопоказание).

С учетом ряда противопоказаний к применению ЗГТ, возникает необходимость в применении

* В России торговое название препарата Феминал



альтернативных методов лечения и профилактики климактерических расстройств.

Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation — чередование, смена) — это методы терапии климактерических нарушений, обладающие сходным с гормональной терапией механизмом действия, но не вызывающие отрицательных побочных влияний (пролиферативную активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышения тромбогенного потенциала крови) [2, 5].

С этой целью используются препараты, изготовленные из природных компонентов, которые не имеют побочных аллергических и токсических эффектов и не вызывают синдрома отмены и привыкания. Такие растительные препараты, отвечающие требованиям натуропатии и обладающие эстрогенной активностью, носят название фитоэстрогенов. Среди различных классов фитогормонов наибольшей эстрогенной активностью обладают изофлавоны.

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

В настоящее время считается, что основой развития атеросклероза и ССЗ является воспалительный процесс. Важную роль в его возникновении играет нуклеарный фактор κB (NF- κB). Он влияет на выработку цитокинов и других протеинов острой фазы воспаления. Известно, что изофлавоны оказывают противовоспалительное, противосклеротическое и противоаллергическое действие, которое реализуется за счет ингибирования NF- κB . Так, в исследованиях К. Мигаока и соавт. (1998) было доказано наличие такого ингибирующего эффекта у изофлавона-генистеина. Изофлавоны положительно влияют на состояние сосудистой стенки артерий и уровень холестерина в крови, тем самым снижая риск возникновения атеросклероза [9]. Также изофлавоны активно участвуют в обменных процессах в костной ткани. В частности, дейдзейн, содержащийся в экстракте красного клевера, может ингибировать дифференциацию и активность остеокластов в той же степени, что и 17β -эстрадиол. Кроме того, в ряде исследований было доказано, что изофлавоны способны стимулировать развитие остеобластов (свойство, нехарактерное для самих эстрогенов). Это позволяет предотвратить процесс резорбции костной ткани и развитие остеопороза [6, 9].

Фитоэстрогены, в т.ч. изофлавоны, могут подавлять пролиферацию клеток рака молочной железы за счет воздействия на процессы метаболизма витамина D_3 , сродства к β -рецепторам эстрогенов и ингибирования ароматазы. Их эффективность подтверждается снижением маммографической плотности, которая является диагностическим критерием риска развития рака молочной железы [6, 9, 10].

Самые насыщенные источники изофлавонов в природе — соевые бобы, семена льна и красный клевер, причем последний имеет ряд преимуществ. Именно экстракт красного клевера содержит сразу 4 изофлавона: биоканин А (biochanin A), формонетин (formononetin), дейдзейн (daidzein), генистейн (genistein), в то время как, например, в сое присутствуют только две из этих субстанций — генистейн и дейдзейн.

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

Нами было проведено исследование с целью изучения влияния изофлавонов экстракта красного клевера, которые содержатся в препарате Клеверол (фармацевтическая компания «Ядран», Хорватия), на климактерические симптомы, общеклинические, биохимические (триглицериды, холестерин липопротеинов низкой, очень низкой плотности [ЛПОНП], липопротеинов высокой плотности [ЛПВП], остеокальцин, β -телопептид), гормональные (эстрадиол, фолликулостимулирующий гормон [ФСГ]) показатели крови, а также факторы свертывания крови и данные УЗИ органов малого таза у женщин в постменопаузе.

В исследуемую группу вошли 30 пациенток с выраженным климактерическим синдромом, средний возраст которых составил $47,5 \pm 2,5$ года. Все они находились на амбулаторном лечении в период естественной постменопаузы (от 2 до 10 лет после последней менструации). Женщины были согласны соблюдать указания врача относительно назначенной терапии.

Критериями исключения пациенток являлись следующие: наличие острых и хронических (в стадии обострения) заболеваний органов малого таза; сопутствующих инфекций, передающихся половым путем — гонореи, хламидиоза, трихомониаза, остроконечных кондилом, урогенитального кандидоза, генитального герпеса (с манифестными проявлениями); прием препаратов ЗГТ в течение трех последних месяцев до начала данного клинического исследования. В перечень этих критериев также были включены эндокринные заболевания, злокачественные новообразования, патологии ЦНС, сопровождающиеся нарушением высших корковых функций и приводящее к невозможности соблюдать указания врача.



Тяжесть климактерического синдрома оценивали по вопроснику «Модифицированный менопаузальный индекс» (ММИ). Вопросник включал балльную оценку нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома. Пациенткам проводили УЗИ органов малого таза, консультацию эндокринолога по показаниям. Оценку состояния участниц испытания и исследуемые показатели выполняли до лечения, а также через 3 и 6 мес от начала приема препарата Клеверол.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, у пациенток, принимающих этот препарат, наблюдалось планомерное снижение частоты встречаемости и выраженности всех симптомов климактерического синдрома.

Необходимо отметить, что достоверное уменьшение степени выраженности нейровегетативных и психоэмоциональных проявлений климактерического синдрома у пациенток, принимавших Клеверол, наблюдалось уже через 3 мес после начала приема препарата.

В большей степени Клеверол влиял на нейровегетативные и психоэмоциональные симптомы, выраженность которых в процессе шестимесячной терапии достоверно уменьшилась в сравнении с данными до начала терапии.

Максимально эффективно препарат действовал при купировании головной боли (частота встречаемости которой достоверно снизилась после начала приема данного препарата), сердцебиения (существенно снизилось по окончании исследования); также прослеживалась тенденция к снижению повышенной возбудимости. Эффективен Клеверол был и в отношении «классических» эстрогендефицитных проявлений – приливов и потливости. Значительное уменьшение проявления данных симптомов наблюдалось к окончанию исследования (через 6 мес от начала приема препарата). Положительное влияние изофлавонов на приливы можно объяснить их действием на центр терморегуляции гипоталамуса в качестве агонистов эстрогенов. Кроме того, Клеверол уменьшал проявления лабильности эмоционального статуса и депрессивных расстройств у пациенток. В меньшей степени препарат оказывал влияние на повышенную утомляемость, снижение

памяти и либидо, которые традиционно относят к андрогензависимым расстройствам. Практически не менялась степень выраженности метаболических симптомов.

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

Уровень триглицеридов до начала исследования был в пределах нормальных значений у всех пациенток. В процессе испытания у женщин, принимавших Клеверол, отмечалось некоторое его снижение через 6 мес от начала приема при сравнении с исходными значениями. Данное снижение показателя не является клинически значимым (табл. 3). Показатели холестерина ЛПВП практически не изменились к моменту окончания исследования. Также отмечено снижение уровня общего холестерина и холестерина ЛПОНП в сравнении с исходными значениями.

Полученные результаты в основном совпадают с данными других исследователей и подтверждают тот факт, что минимальные изменения липидного профиля могут потенциально сопровождаться значительным снижением риска ССЗ, особенно у женщин в постменопаузе с высоким уровнем липидов [3-5]. Концентрация общего белка в плазме крови у пациенток, принимающих препарат, не менялась на протяжении всего времени наблюдения. Показатели уровня глюкозы незначительно колебались в пределах нормальных значений, не выходя за рамки клинически значимых отклонений.

С целью определения степени влияния препарата Клеверол на процессы остеосинтеза, в ходе исследования у пациенток определяли уровни остеокальцина и β -телопептида в крови (табл. 4).

Остеокальцин оказывает непосредственное стимулирующее влияние на синтез, депонирование и выведение гормонов, которые регулируют процессы метаболизма кальция (кальцитонин, паратиреоидный гормон). Концентрация остеокальцина в плазме крови является показателем интенсивности метаболизма остеообластов и используется для неспецифической диагностики

Таблица 1. Оценка показателей ММИ

Симптомы	Баллы	Визит 0 – до терапии	Визит 1 – через 3 мес	Визит 2 – через 6 мес	P
Нейровегетативные		23,66	12,41	9,24	< 0,001
Метаболические		3,03	2,92	1,86	0,001
Психоэмоциональные		7,17	6,07	4,79	< 0,001
Итого		33,86	21,4	15,89	< 0,001



Таблица 2. Уровень гормонов в крови

Показатели	Визит 0 – до терапии	Визит 1 – через 3 мес	Визит 2 – через 6 мес	P
ФСГ, мМЕ/мл	67,63	60,52	62,43	0,93
Эстрадиол, пмоль/л	53,86	87,62	87,23	0,087

Таблица 3. Данные биохимического анализа крови

Показатели	Визит 0 – до терапии	Визит 1 – через 3 мес	Визит 2 – через 6 мес	P
Холестерин ЛПОНП, г/л	3,86	3,21	3,43	0,347
ЛПВП, г/л	1,69	1,67	1,5	0,754
Холестерин общий, ммоль/л	8,01	6,34	6,27	0,141
Триглицериды, г/л	1,43	1,38	1,41	0,212

различных заболеваний с нарушением метаболизма минеральных веществ. При остеопорозе уровень остеокальцина может быть повышенным или нормальным в зависимости от выраженности процессов остеосинтеза.

Больше чем 90% органического матрикса кости состоит из коллагена, который синтезируется в ней путем регулируемого анаболизма и катаболизма. В течение всей жизни человека зрелый коллаген разрушается, в это время его маленькие фрагменты (телопептиды) попадают в кровообращение и выделяются через почки. При физиологически или патологически повышенной резорбции кости (например в старости или при остеопорозе) коллаген разрушается быстрее, вследствие чего соответственно повышается уровень фрагментов коллагена в крови. Концентрация β -телопептида в крови повышается во время менопаузы и нормализуется после применения эстрогенов; у пациенток с остеопорозом она коррелирует со скоростью обмена костной ткани.

Так как уровень остеокальцина и β -телопептида в процессе всего исследования оставался практически неизменным, можно сделать вывод об отсутствии влияния препарата Клеверол на обмен кальция в организме и процессы костеобразования (табл. 4).

Также нами проанализировано влияние препарата на свертывающую систему крови. Протромбиновое время и протромбиновый индекс

не менялись на протяжении всего исследования у всех пациенток. Также прием Клеверола не влиял на тромбиновое время и уровень фибриногена. Необходимо отметить, что наблюдалось некоторое изменение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), начиная с первого визита, а также разнонаправленные изменения времени рекальцификации плазмы и каолинового времени ко второму визиту. Однако обнаруженные изменения не имели клинически значимых отклонений.

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

Критериями включения женщин в исследование были нормальные размеры матки и яичников, т.е. отсутствие какой-либо гинекологической патологии при проведении УЗИ. Наблюдение за пациентками на протяжении всего испытания позволило констатировать отсутствие каких-либо изменений размеров и структуры матки и придатков. В результате шестимесячного приема Клеверола у испытуемых не отмечены изменения толщины и структуры эндометрия (табл. 6). Таким образом, прием препарата в течение полугода с целью лечения климактерических расстройств оказался безопасным для пациенток с точки зрения развития гиперплазии эндометрия.

Следовательно, проблема ранних и отдаленных последствий дефицита эстрогенов в климактерии

Таблица 4. Оценка маркеров остеопороза в анализе крови

Показатели	Визит 0 – до терапии	Визит 1 – через 3 мес	Визит 2 – через 6 мес	P
Остеокальцин, нг/мл	31,29	36,61	33,91	0,29
β -телопептид, нг/мл	477,1	468,25	490,14	0,568



Таблица 5. Оценка показателей коагулограммы

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

Таблица 6. Оценка данных УЗИ органов малого таза

Показатель, М ± m	Визит 0 – до терапии	Визит 1 – через 3 мес	Визит 2 – через 6 мес	P
Толщина эндометрия, мм	3,67 ± 0,12	2,79 ± 0,2	2,64 ± 0,15	0,512

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

Прием препарата, содержащего экстракт клевера (Клеверол), оказывает положительное влияние на проявления климактерического синдрома, липидный спектр и гормональный профиль, приводя к уменьшению или полному исчезновению климактерических расстройств. Таким образом, препарат Клеверол является эффективным альтернативным методом лечения климактерического синдрома, особенно легкой и среднетяжелой формы, что позволяет значительно улучшить качество жизни данной возрастной группы женщин.

Литература

1. Гормонопрофилактика и коррекция системных нарушений у женщин в перименопаузе: дис. доктора мед. наук / Я. З. Зайдиева. – М. – 279 с.

2. Балан В.Е. Применение фитопрепаратов для лечения климактерических расстройств. / *Consilium medicum* 07_06

3. Селективные эстроген-рецепторные модуляторы – альтернатива заместительной гормонотерапии: руководство по остеопорозу / [под ред. Л.И. Беневоленской] / В.П. Сметник. – М.: Бинном, 2003. – С. 236-244

4. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии. Медицина климактерия / В.П. Сметник. – М.: Литера, 2006. – С. 166-186.

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

6. The effects of phytoestrogen on bone density in women: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial / . Atkinson, J.E. Compston, N.E Day, M. Dowsett [et all] / *Am J Clin Nutr*. – 2004. – № 79(2). – P. 326-33.

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

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

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

10. Activation of nitric oxide synthesis in human endothelial cells by red clover extracts / T. Simoncini, L. Fornari, P. Mannella. / *Menopause*. – 2005.

Клеверол



**КЛЕВЕРОЛ – НОВЫЙ ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА
ОСНОВЕ ИЗОФЛАВОНОВ КРАСНОГО КЛЕВЕРА ДЛЯ
ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ**



- Альтернатива заместительной гормональной терапии
- Эффективное лечение вегетососудистых и психоэмоциональных проявлений пре- и климактерического периодов (приливы, повышенная потливость, расстройства сна, возбудимость, депрессия и т.д.)
- Безопасность применения, возможность длительного лечения
- Однократный прием суточной дозы
- Профилактика развития остеопороза и сердечно-сосудистых заболеваний



«Ядран» Хорватия, Представительство в Украине: Киев, ул. Чигорина, 18, оф. 314.
Тел. (044) 494-02-23; www.jadran.ru.

Хранить в местах, недоступных для детей. Перед применением ознакомьтесь с инструкцией и проконсультируйтесь с врачом.
Регистрационное свидетельство МЗ Украины: № UA/7431/01/01 от 17.01.2008



Гормоны щитовидной железы и старение*

Robin P. Peeters, доктор медицины, отделение терапии, медицинский центр университета Эразмуса, Роттердам, Нидерланды

С возрастом в организме человека происходят изменения синтеза тиреоидных гормонов (ТГ), метаболизма и активности обменных процессов. В пожилом возрасте эти изменения приводят к субклинической патологии щитовидной железы (ЩЖ). При этом слабо выраженное течение тиреоидной патологии ассоциируется с повышенным риском развития клинически выраженной дисфункции ЩЖ и целым рядом различных неблагоприятных изменений других клинических показателей. Однако на сегодня неизвестно, обусловлены ли эти процессы физиологическими возрастными изменениями уровней ТГ или же это проявление истинной субклинической патологии ЩЖ. В данной статье рассматриваются процессы и механизмы изменений уровней ТГ при старении, а также обсуждается вопрос, следует ли в пожилом возрасте применять гормонотерапию субклинических форм заболеваний ЩЖ.

С возрастом у человека происходят некоторые нарушения функционирования ЩЖ, а также изменяются результаты функциональных тестов железы (Mariotti et al., 1995; Adler et al., 2007). Проведение тестов на функциональную активность ЩЖ у лиц пожилого возраста часто осложняется наличием таких факторов, как субклинические формы аутоиммунного гипотиреоза, хронические нетиреоидные заболевания и прием медикаментов [1, 3-5]. После исключения возможного влияния вышеперечисленных факторов большинство исследователей приходят к сходным выводам: в пожилом возрасте происходит четкое, зависимое от возраста снижение уровней сывороточного тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного трийодтиронина (T_3), тогда как концентрация сывороточного (свободного) тироксина (T_4) не изменяется. Уровень же неактивного метаболита — реверсивного (обратного) трийодтиронина (rT_3) — с возрастом, вероятно, повышается [1].

Снижение секреции ТТГ может являться результатом повышенной чувствительности тиреотропных тканей к T_4 , но при этом нельзя исключить влияние других факторов, таких как снижение секреции гипоталамусом тиреотропного релизинг-гормона (ТТРГ). Несмотря на то что понижение уровня ТТГ в пожилом возрасте приводит к снижению секреции ЩЖ T_4 , сывороточные концентрации общего и сво-

бодного T_4 не изменяются. Это связано с тем, что с возрастом уменьшается распад T_4 .

Механизмы изменений синтеза ТТГ и ТГ в пожилом возрасте

Концентрация сывороточного ТТГ у здоровых пожилых людей снижается в результате обусловленного возрастом снижения секреции ТТГ гипофизом [6]. Более того, ночной пик уровня ТТГ снижается, циркадианный ритм секреции ТТГ сдвигается на 1-1,5 ч, в результате чего его пиковый уровень в организме достигается раньше [7, 8]. Механизм снижения секреции ТТГ сегодня не известен. Вероятнее всего, он обусловлен повышением чувствительности тиреотропных тканей к T_4 , однако при этом также нельзя исключить другой механизм — снижение секреции ТТРГ [1].

Несмотря на то что у пожилых пациентов понижение уровня ТТГ приводит к уменьшению секреции T_4 [9, 10], сывороточные концентрации общего и свободного T_4 не изменяются [1, 2]. Это обусловлено тем, что с возрастом распад T_4 путем дейодирования внешнего кольца молекулы гормона уменьшается [9-11]. Этот процесс катализируется дейодиназой 1-го и 2-го типов, которая отвечает за превращение T_4 в T_3 и за выведение неактивного метаболита rT_3 [12]. Установлено, что снижение интенсивности процесса дейодирования приводит к зависимому от возраста понижению уровней общего и свободного T_3 (к 100 годам и старше), а также к повышению сывороточной концентрации rT_3 [1, 4]. Однако невыясненным остается следующее: влияет ли на эти механизмы процесс усиленного дейодирования внутреннего кольца гормона с помощью дейодиназы 3-го типа, что в результате повышает выведение T_4 и T_3 и приводит к увеличению продукции rT_3 . Указанный процесс, как было недавно установлено, является основной причиной нетиреоидных заболеваний [13, 14].

Выявлено зависимое от возраста повышение количества положительных антитиреопероксидазных (анти-ТПА) и антитиреоглобулиновых (анти-ТГА) антител, особенно у женщин старше 60 лет [15-19]. Это приводит к повышению распространения субклинического гипотиреоза [19, 20]. Повышение уровня ТТГ в пожилом возрасте, описанное в ряде исследований [19, 21], наводит на мысль, что в эти исследования включали женщин с антитиреоидными антителами и/или с субклиническим гипотиреозом.

* HORMONES. International Journal of Endocrinology and Metabolism. — 2008. — 7 (1): 28-35.



Оценка функциональной активности ЩЖ в пожилом возрасте

Быстро развивающиеся, острые и хронические заболевания ЩЖ без каких-либо клинических проявлений тиреоидной патологии связаны с понижением сывороточного уровня T_3 и повышением rT_3 [13, 25-30]. Это часто трактуется как нетиреоидное состояние. Высокая распространенность нетиреоидных заболеваний, обусловленная недостаточным питанием и наличием хронических заболеваний, затрудняет адекватную оценку функции ЩЖ у лиц пожилого возраста [1, 3]. Это подтверждается последним исследованием, включавшим 403 здоровых участника в возрасте 73-94 лет, из которого исключили пациентов с системными инфекциями, воспалением и опухолями. В этом исследовании у 63 испытуемых выявили признаки нетиреоидных заболеваний, обусловленные низким уровнем T_3 и высокой концентрацией сывороточного T_3 . Эти пациенты были старше других, и среди них более часто выявлялись гипертензия, атеросклероз, невыраженные признаки сердечной недостаточности, хронические обструктивные заболевания легких, диабет и/или артрит [3]. Примечательно, что не зависящий от заболеваний высокий уровень rT_3 ассоциировался с незначительными клиническими проявлениями патологии. Вероятно, это может быть обусловлено характером питания пациента, так как недостаток калорий приводит к росту уровня сывороточного rT_3 [25, 28, 31]. Также важную роль в этом процессе играет потребление селена и ряда других веществ (например йода), поскольку селен является неотъемлемым микроэлементом, необходимым для дейодирования ТГ [12, 32, 33].

Как уже отмечалось выше, на результаты тестов функциональной активности ЩЖ у пожилых людей могут влиять неполноценное питание, наличие определенных заболеваний и прием медикаментов. Хорошо известно, что существует четкая прямая зависимость между возрастом и приемом препаратов [34]. Лекарственные средства могут вызывать гипотиреозидизм (литий); гипертиреозидизм (амиодарон); изменять показатели тестов функциональной активности ЩЖ без прямого влияния на функцию железы путем воздействия на тироксин-связывающий глобулин (глюкокортикоиды, эстрогены) или путем связывания T_4 тироксин-связывающим глобулином (гепарин), а также через супрессию конвертации T_4 в T_3 (глюкокортикоиды, амиодарон, пропранолол). Именно поэтому при оценке результатов функциональной активности ЩЖ у пожилых пациентов следует учитывать возможное влияние указанных факторов. Кроме того, в пожилом возрасте на эти показатели могут влиять и другие параметры – генетические изменения и психологические факторы. Так, в исследованиях нескольких последних лет была выявлена роль генетического полиморфизма в генезе тиреоидных нарушений, а также было установлено, что генетические факторы являются основными причинами различий

в результатах тестов функциональной активности ЩЖ у разных пациентов [35-38]. У пожилых лиц генетический полиморфизм в генезе тиреоидных нарушений связан с уровнем сывороточного T_3 , телосложением и инсулинорезистентностью [39, 40].

Субклинические заболевания ЩЖ в пожилом возрасте

Гипертиреозидизм

С возрастом повышается заболеваемость гипертиреозидизмом, проявляются все его типы; его частота в популяции людей старше 60 лет составляет 0,5-3% [1, 19, 20, 41]. Наиболее частой причиной спонтанного гипертиреозидизма у лиц пожилого возраста, проживающих на территориях с недостаточным содержанием йода, является токсический многоузловой зоб, тогда как базедова болезнь более распространена в регионах с относительно высоким содержанием йода, например в США [1, 41, 42]. Гипертиреозидизм может также быстро развиваться в результате избыточного поступления йода из лекарств или из йодных веществ, применяющихся для контрастных радиологических исследований [1].

В отличие от молодых больных гипертиреозидизмом, у пациентов более старшего возраста заболевание проявляется меньшим количеством симптомов [1, 43]. У таких пациентов часто отсутствуют характерные для этого заболевания признаки – тремор, непереносимость жары, зрительные нарушения, нервозность и тахикардия. При этом у них значительно чаще отмечается фибрилляция предсердий. Необъяснимая потеря веса, диарея, а также запоры, тошнота, рвота могут быть основными клиническими проявлениями заболевания [1, 43]. Кроме того, у пожилых людей гипертиреозидизм может проявляться депрессией и маниакальным синдромом.

Терапией выбора в большинстве случаев гипертиреозидизма у пожилых пациентов является назначение препаратов, содержащих I^{131} , часто в сочетании с β -адреноблокаторами.

Субклинический гипертиреозидизм

Субклинический гипертиреозидизм определяется при наличии у больного низкого уровня сывороточного ТТГ, свободных T_4 и T_3 [2, 44]. Перед постановкой диагноза у пожилых пациентов следует исключить другие причины низкой концентрации ТТГ – нетиреоидные заболевания, голодание, прием лекарств, например глюкокортикоидов. Распространенность субклинического гипертиреозидизма после исключения пациентов с установленными тиреоидными заболеваниями составляет 2%, что намного ниже, чем частота субклинического гиперпаратиреозидизма [20, 44]. С возрастом распространенность этой патологии повышается до 6,3% и чаще наблюдается у представителей негроидной расы, женщин и лиц, потребляющих недостаточное количество йода [42, 44, 45]. Основные этиологические причины субклинического гипертиреозидизма сходны с вышеупомянутыми причинами гипертиреозидизма. Кроме того, тиреоид-супрессивная (как правило, не целенаправленная)



терапия пожилых больных часто приводит к субклиническому гипертиреозу [41, 46-48].

Приблизительно у 1-2% пациентов старше 60 лет субклиническая форма заболевания переходит в манифестный гипертиреоз [45, 49]. Иногда такая трансформация заболевания происходит у больных с уровнем сывороточного ТТГ 0,1-0,45 мМЕ/л [44, 45, 50], однако у большей части пациентов отмечают нормальные уровни ТТГ [49, 51, 52]. Перед выбором тактики терапии пациентов, имеющих сниженную продукцию ТТГ, необходимо исключить другие причины заболевания. При этом следует помнить, что нетиреоидная патология и применение ТТГ-супрессивных препаратов вряд ли окажут влияние на концентрацию ТТГ < 0,1 мМЕ/л [13].

Субклинический гипертиреоз не только трансформируется в манифестный прогрессирующий гипертиреоз, но и приводит к нарушению деятельности сердечно-сосудистой системы, фибрилляции предсердий и к другим нежелательным кардиологическим эффектам; является причиной нейропсихических расстройств, снижения минеральной плотности костей [44, 51-61]. Следует отметить, что согласно двум последним литературным обзорам, не получено достаточно доказательств эффективности лечения пациентов с субклиническим гипертиреозом вообще, за исключением положительного влияния терапии на минеральную плотность костей [44, 62].

Имеющиеся на сегодняшний день рекомендации, основанные на консенсусах конференций, дают обоснование четкому разграничению между экзо- и эндогенным субклиническим гипертиреозом. При эндогенном субклиническом гипертиреозе пациенты делятся на две группы. К первой группе относятся лица с уровнем ТТГ < 0,1 мМЕ/л, ко второй – с уровнем ТТГ от 0,1 до 0,45 мМЕ/л [44, 63]. Больным второй группы не рекомендуется проводить обычное лечение, поскольку недостаточно доказательств четкой связи между легкой степенью гипертиреоза и нежелательными клиническими исходами, в т.ч. фибрилляцией предсердий [44]. Следует отметить, что в одном из самых последних исследований не только не подтверждено, что субклинический гипертиреоз ассоциируется с фибрилляцией предсердий, но и выявлено, что уровень свободного Т₄ (независимо от других факторов) коррелирует с риском фибрилляции даже у эутиреоидных лиц с нормальным уровнем сывороточного ТТГ [64]. Кроме того, два последних исследования, основанные на наблюдении пожилых пациентов старше 73 и 85 лет соответственно, показали, что повышение концентрации ТТГ и/или снижение уровня свободного Т₄ связаны с низким уровнем смертности [3, 65]. Полученные данные также свидетельствуют о связи субклинического гипертиреоза с повышенной смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний [54], что является основанием для проведения лечения пожилых пациентов даже при легкой степени субклинического гипертиреоза, несмотря на недостаточное количество доказательств в пользу такой терапии [2, 44, 65].

Лицам с уровнем ТТГ < 0,1 мМЕ/л, с базедовой болезнью или узловой патологией ЩЖ эксперты рекомендуют назначать соответствующее лечение, особенно тем, кто старше 60 лет [44]. Несмотря на то что отсутствуют данные исследований, свидетельствующие о положительном эффекте такой терапии (за исключением нормализации минеральной плотности костей) [66, 67], с целью профилактики возможного риска возникновения фибрилляции предсердий и/или потери плотности костной ткани в пожилом возрасте специалисты рекомендуют проводить лечение у таких пациентов [44].

Гипотиреоз

Частота манифестного гипотиреоза, который в 5-8 раз чаще встречается у женщин, чем у мужчин, варьирует от 0,1 до 2%, повышаясь до 5% у лиц старше 60 лет [1, 50]. Гипотиреоз в пожилом возрасте часто проявляется атипично; классические симптомы заболевания, наблюдающиеся в молодом возрасте, отсутствуют [1]. Это часто является причиной бессимптомного течения заболевания, наличия ряда сопутствующих заболеваний, обусловленных возрастом, и приводит к тому, что некоторые признаки и симптомы (усталость, интолерантность к холоду, запоры, сердечная недостаточность, депрессия и др.) могут быть расценены как проявления процесса старения. Наиболее частой причиной заболевания является аутоиммунный тиреоидит, развившийся в результате предшествующей терапии по поводу ранее существующего тиреотоксикоза [1, 68].

Лечение гипотиреоза в любом возрасте требует применения заместительной терапии ТГ [1]. ТГ увеличивают потребность миокарда в оксигенации, что может привести к развитию ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда или аритмий у пациентов пожилого и старческого возрастов. Поэтому таким больным и даже более молодым, страдающим сердечно-сосудистыми заболеваниями или имеющим факторы коронарного риска, заместительную терапию ТГ следует назначать с осторожностью [1, 69].

В одном из проспективных исследований 50 гипотиреоидных пациентов были рандомизированы на две группы. Больные первой группы получали полную дозу левотироксина, второй – левотироксин по 25 мкг/сут с корректировкой дозы каждые 4 нед. Максимальный возраст пациентов в первой группе составил 86 лет; при этом из испытания исключались лица с анамнезом сердечно-сосудистой патологии, а также больные, принимающие кардиопрепараты. В результате исследования не было выявлено нежелательных кардиальных эффектов у больных, получавших полную дозу препарата [70]; при этом в обеих группах испытуемых одинаково уменьшались проявления и симптомы гипотиреоза, улучшалось качество жизни обследованных.

Как правило, пожилым пациентам с гипотиреозом, в отличие от более молодых, рекомендуется назначать более низкие дозы гормонов с целью



компенсации обусловленного возрастом физиологического снижения синтеза T_4 [1, 71-74]. В ходе наблюдения за больными пожилого возраста, страдающими гипотиреозом, была выявлена тесная связь между степенью супрессии ТТГ и дозами заместительной гормональной терапии, что может быть обусловлено повышением чувствительности тиреотропных тканей к T_4 . Именно поэтому эксперты рекомендуют в ходе лечения избегать передозировок гормональных препаратов [1]. Исключение может составлять назначение низких доз препаратов у лиц старческого возраста, что подтверждено двумя последними исследованиями пациентов старше 73 и 85 лет соответственно. Было установлено, что высокий уровень ТТГ и/или низкое содержание свободного T_4 ассоциируются с низким уровнем смертности [3, 65].

Субклинический гипотиреозидизм

О связи между аутоиммунным тиреоидитом и старением свидетельствует широкое распространение субклинического гипотиреозидизма с наличием антигипотиреоидных антител у лиц пожилого и старческого возрастов [20, 44]. Субклинический гипотиреозидизм выявляется с помощью лабораторной диагностики – у пациента наблюдается повышенный уровень ТТГ при нормальной концентрации свободного T_4 [4, 75]. Частота субклинического гипотиреозидизма в разных популяциях варьирует от 4 до 8,5% [20, 44, 50, 76, 77] и повышается с возрастом. Заболевание обнаруживают почти у 20% женщин старше 60 лет [21, 44, 45, 76], тогда как у мужчин этот показатель составляет 8% [21]. Субклинический гипотиреозидизм более распространен среди людей белой расы по сравнению с чернокожим населением [20], у женщин старше 80 лет [45] и у лиц с йододефицитом [44].

У пациентов старше 55 лет заболевание прогрессирует, и субклиническая форма переходит в манифестную. Степень повышения ТТГ в начале заболевания является наиболее значимым предиктором прогрессирования заболевания. На исход заболевания также влияет наличие у пациента симптомов гипотиреозидизма, антигипотиреоидных антител, низкий уровень свободного T_4 [78]. Примечателен тот факт, что в среднем через 31,7 мес наблюдения за пациентами с субклиническим гипотиреозидизмом у 37% из них уровень ТТГ нормализовался самостоятельно [78].

Вопрос о необходимости лечения субклинических форм заболеваний ЩЖ является предметом дискуссий не первый год. Вероятные последствия субклинического гипотиреозидизма включают: нарушения со стороны сердца, атеросклероз, повышение уровня общего холестерина и липопротеинов низкой плотности, нейропсихические расстройства и переход заболевания в манифестный гипотиреозидизм [44, 50, 54, 58, 76, 79]. Два последних литературных обзора свидетельствуют о том, что доказательства в пользу эффективности терапии пациентов с выявленным субклиническим гипотиреозидизмом не убедительны [44, 62]. В частности, были получены результаты, свидетельствующие о повышении уровней

ТТГ > 10 мМЕ/л и холестерина высокой плотности у таких пациентов, однако данных о пользе лечения (в том числе и о купировании симптомов заболевания) недостаточно [44].

По этой причине существующие сегодня руководства не рекомендуют назначать заместительную терапию ТГ лицам с нормальным содержанием свободного T_4 и с уровнем ТТГ < 10 мМЕ/л. С целью мониторинга динамики изменения концентрации ТТГ рекомендуется проводить тесты функциональной активности ЩЖ с интервалами в 6-12 мес [2, 44]. Некоторым больным с симптомами гипотиреозидизма на несколько месяцев может быть назначена заместительная терапия ТГ. Однако вероятность улучшения их состояния незначительна, и при этом следует оценить возможные риски такого лечения, чтобы их избежать [44]. У пациентов с уровнем ТТГ > 10 мМЕ/л с высоким риском перехода субклинической формы заболевания в манифестный гипотиреозидизм может быть рассмотрен вопрос о рациональности назначения тироксина [2, 44]. Особенно это касается женщин старше 60 лет, у которых определяются антигипотиреоидные антитела [78, 80]. Однако у лиц пожилого и старческого возрастов заместительная терапия ТГ не дает эффекта и может быть опасной для здоровья. Так, два последних исследования по наблюдению за пациентами старше 73 и 85 лет показали, что высокая концентрация ТТГ и/или низкое содержание свободного T_4 ассоциируются с низким уровнем смертности [3, 65].

Выводы

С возрастом в организме человека происходит понижение уровней сывороточного ТТГ и T_3 , тогда как содержание в сыворотке крови свободного T_4 , как правило, не изменяется. У лиц пожилого возраста на адекватную оценку функционального состояния ЩЖ могут влиять такие факторы, как питание, наличие определенных заболеваний, прием медикаментов. Имеющиеся на сегодня данные не позволяют сделать окончательных выводов относительно лечения субклинических форм заболеваний ЩЖ у пациентов пожилого и старческого возрастов. В целом можно отметить, что рациональным является проведение лечения четко выраженных субклинических форм патологии ЩЖ (ТТГ $< 0,1$ мМЕ/л или ТТГ > 10 мМЕ/л), показания к которому определяются индивидуально (на основании жалоб, возраста, факторов риска и т.д.) Люди пожилого и старческого возрастов с легкой степенью тяжести субклинических форм заболеваний ЩЖ (уровень ТТГ равен 0,1-0,45 мМЕ/л или находится в пределах 4,5-10 мМЕ/л) в лечении не нуждаются. Терапия может быть назначена лицам пожилого возраста с субклиническим гипотиреозидизмом, тогда как субклинический гипотиреозидизм у пациентов пожилого и старческого возрастов может оказывать протективное влияние на организм и поэтому не требует лечения.

Список литературы находится в редакции



Нехирургические методы лечения ожирения у взрослых*

Robert H. Eckel, доктор медицины, отдел эндокринологии, обмена веществ и диабета, отдел кардиологии университета Колорадо, Денвер, США

Избыточный вес (индекс массы тела [ИМТ] ≥ 25) или ожирение (ИМТ ≥ 30) сегодня регистрируется почти у 2/3 населения США. Исследование National Health and Nutrition Examination Survey (2003-2004) показало, что ожирением в этой стране страдают 31,1% мужчин и 33,2% женщин. Наиболее высокая распространенность ожирения наблюдается у неиспанского чернокожего населения и мексиканских американцев [1]. Избыточный вес и ожирение связаны с такими заболеваниями, как гипертензия, интолерантность к глюкозе, дислипидемия и обструктивное апноэ сна. Более того, ожирение ассоциируется с повышенным риском смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), диабета, заболеваний почек и связанного с ожирением рака (толстой кишки, молочной и поджелудочной желез, пищевода, матки, яичников, почек) [2].

Диагностика

Диагностика ожирения включает сбор анамнеза заболевания и выяснение образа жизни пациента: динамика прибавления в весе; какой вес был максимальным; принимались ли медикаменты, способствующие ожирению (например кортикостероиды, тиазолидиндионы, антипсихотики); этапы снижения веса; образ питания (в т.ч. частота перекусов по праздникам) и уровень физической активности. Также следует узнать степень желания больного сбросить вес, потому что имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют, что успех лечения в значительной мере зависит от этого фактора [3]. Однако если такое желание у человека отсутствует, все равно следует проводить лечение, направленное на борьбу с ожирением.

Кабинет врача должен быть приспособлен к пациентам с ожирением и оснащен: стульчиками и весами, рассчитанными на большой вес и объем пациента; большой манжеткой тонометра; брошюрами по рациональному питанию и т.д.

После сбора анамнеза следует провести физикальное обследование и дополнительную диагностику (схема). У всех пациентов необходимо определить наличие ассоциированных с ожирением состояний и заболеваний путем выяснения *anamnesis morbi* (развития болезни) и физикального обследования. Скрининг на наличие злокачественных новообразований проводится согласно рекомендациям Национального института рака (National Cancer Institute). Для определения целей антигипертензивного лечения следует руководствоваться седьмым докладом Объединенного национального комитета (Seventh Report of the Joint National Committee,

JNC 7) (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension). Для определения приемлемых уровней липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) необходимо использовать руководство National Cholesterol Education Program-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm). У лиц группы высокого риска (ЛПНП ≥ 70 мг/дл) есть много серьезных факторов риска (ФР), таких как метаболический синдром, длительное курение и особенно диабет [5].

У большинства пациентов с ИМТ ≥ 30 или с ИМТ, равным 25-30, имеется как минимум одно заболевание, связанное с избыточным весом [6]. Несмотря на то что весьма сложно определить «идеальный» вес, ИМТ ≥ 30 ассоциируется с повышенным риском смертности от всех причин и особенно смертности от ССЗ. Объем талии является независимым предиктором ССЗ, что обуславливает необходимость его измерения. Снижение веса на 5-10% может в достаточной мере способствовать уменьшению окружности талии, артериального давления (АД), циркуляции цитокинов, тощакового уровня глюкозы, триглицеридов и ЛПВП [7].

В данной статье речь пойдет о нехирургических способах лечения ожирения.

Диета

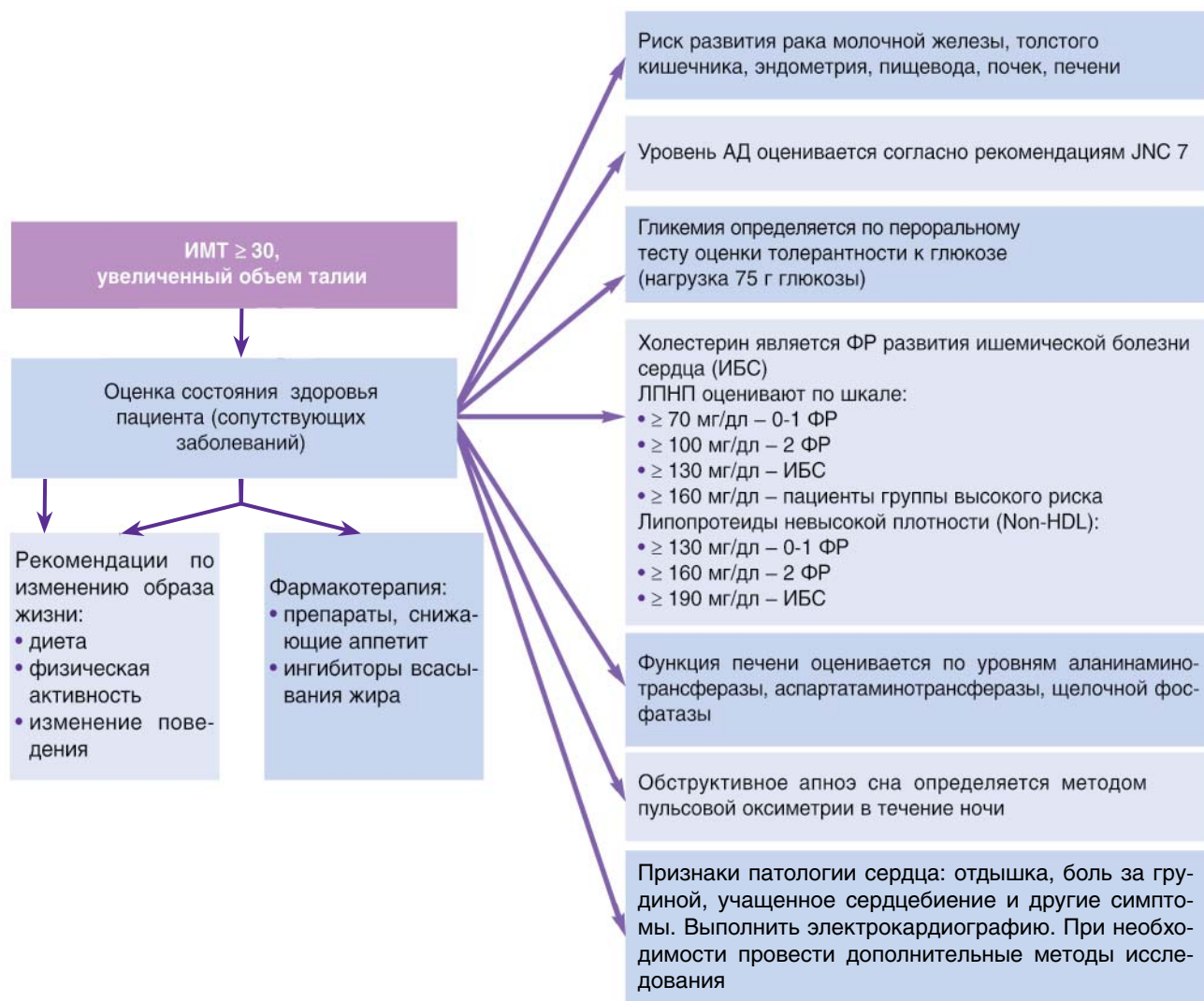
Для снижения веса энергозатраты организма должны превышать энергетическую ценность потребляемой пищи. Низкокалорийные диеты можно разделить на очень низкокалорийные (< 800 ккал/сут), низкокалорийные (800-1500 ккал/сут) и умеренно калорийные (примерно на 500 ккал меньше от обычного суточного калоража). При отсутствии изменений в физической активности пациента снижение суточной калорийности на 500 ккал обуславливает потерю веса приблизительно на 0,45 кг за неделю. Очень низкокалорийные диеты должны применяться только в случае необходимости быстрого снижения веса. При этом обязательным является медицинский мониторинг состояния пациента. Сегодня существуют противоречивые данные о том, что огромный калорийный дефицит в начале программы по снижению веса приводит к более значительной потере веса в течение двух лет [9]. Однако детальное рассмотрение таких диет выходит за пределы тематики данной статьи.

Диета по снижению веса будет более эффективной, если обязательно завтракать [10], употреблять диетические пищевые волокна [11], заменять продукты питания (например в диете «быстрого похудения» – Slim-Fast) [12].

* The New England Journal of Medicine. Vol. 358: 1941-1950; May 1, 2008; N. 18.



Схема. Алгоритм обследования пациентов с ожирением
(Grundy S.M., Cleeman J.I., Merz C.N. et al., 2004)



Рандомизированные исследования показали, что замена продуктов питания усиливает потерю веса, а привлечение диетолога к процессу лечения ожирения на начальных этапах улучшает процесс снижения веса [13].

В настоящее время все еще дискуссионным остается вопрос о влиянии сочетания различных макронутриентов на снижение веса.

Диеты с низким содержанием жиров

Несмотря на то что фундаментальные эпидемиологические данные свидетельствуют о наличии связи между низким потреблением жиров и малой (или, по крайней мере, неувеличенной) массой тела [14], диеты с низким содержанием жиров остаются предметом дискуссий. Традиционно в начале процедуры снижения веса количество жиров в диете ограничивается до уровня < 30% от общей калорийности. Диета, содержащая очень мало жиров, извлекает не более 15% калорий от общей калорийности жира, около 15% калорий из белков и приблизительно 70% – из углеводов. Исследование The Lifestyle Heart Trial (интенсивная программа, рекомендуемая соблюдение диеты и умеренные физические нагрузки пациентам с заболеваниями сердца) показало, что ограничение потребления жиров (до 7%

от общей калорийности) приводило к снижению веса на 11 кг в течение первого года, а спустя 5 лет – к снижению степени прогрессирования патологии сердца [16]. Однако в течение длительного времени придерживаться низкожировой диеты сложно.

Диеты с низким содержанием углеводов

В последние годы низкоуглеводным диетам (суточный рацион содержит < 60 г углеводов) уделяется повышенное внимание. Большинство из них, например диеты Аткинса (Atkins) и «южного пляжа» (South Beach) – стартуют меньше чем с 20 г углеводов/сут, постепенно увеличивая их количество. В рандомизированных исследованиях (за исключением одного [19]) установлено, что в первые 6 мес использования низкоуглеводных диет происходит более выраженная потеря веса, чем при низкожировых диетах [17, 18]. Однако такое различие после 12 мес от начала диеты уже не имеет статистически достоверной разницы. Диеты с низким содержанием углеводов (по сравнению с низкожировыми) способствуют снижению уровня глюкозы у пациентов с гипергликемией, уменьшению концентрации в плазме триглицеридов и повышению уровня ЛПВП; вместе с тем они также могут повышать содержание ЛПНП.



Диеты с низким индексом гликемии

Гликемический индекс (ГИ) отражает скорость преобразования углеводов пищи в глюкозу крови — в течение какого времени повышается уровень глюкозы через 2 ч после приема углеводов. Рандомизированные исследования показали, что потеря массы тела при диетах с низким ГИ не способствует большему снижению веса, чем то, которое наблюдается при низкокалорийных диетах [20, 21]. При диетах с низким ГИ происходит снижение уровня глюкозы плазмы крови, однако наступает ли клиническое улучшение у пациента в результате этого — неизвестно.

Диеты с низким содержанием белков

Высокобелковые диеты, как правило, содержат значительное количество жиров. Поскольку белки усиливают сытость, увеличивают обусловленный приемом пищи термогенез, обладают протекторной функцией у лиц без избыточного веса и снижают потребность в энергии [22], с целью снижения веса все большее значение придается замене белков на углеводы. Рандомизированные исследования показали, что замещение протеинов углеводами в диетах с ограниченной калорийностью приводит к более выраженному снижению массы тела [23, 24].

Специальные коммерческие диеты

Последние рандомизированные исследования были посвящены изучению последствий шести- и двенадцатимесячных коммерческих диет, направленных на снижение веса. В США проведено два испытания, включавшие 471 пациента, которым была назначена одна из следующих четырех типов диет: Аткинса (ограничивает потребление углеводов), Зона (Zone) (40% суточного рациона в диете составляют углеводы, 30% — жиры, 30% — белки), диета «наблюдения за весом» (Weight Watchers) или другая аналогичная программа по ограничению калоража, диета Орниша (Ornish) (с низким содержанием жиров) [19, 25]. В первом исследовании, в которое вошли 22-72-летние пациенты обоего пола с установленной гипертензией, дислипидемией или с быстрым наступлением гипергликемии [25], выявлено, что в течение первого года потеря веса была практически одинаковой для всех типов диет. Во втором исследовании (включившем здоровых женщин в возрасте от 20 до 50 лет) диета Аткинса привела к более выраженной потере массы тела по сравнению с диетой Зона (4,7 и 1,6 кг соответственно). При этом статистически достоверных различий в сравнении с другими диетами обнаружено не было [19]. В целом потеря веса была связана со снижением уровней АД, ЛПНП, холестерина, С-реактивного белка, глюкозы, инсулина; но достоверной разницы в этих показателях между диетами не наблюдалось. Однако степень снижения концентрации триглицеридов в плазме была статистически выше при диете Аткинса по сравнению с диетой Зона.

Исследование, проведенное в Великобритании [26], в которое входили 293 здоровых взрослых с избыточным весом или ожирением, было направлено на изучение диет четырех типов: Аткинса, Slim-Fast, Weight Watchers и диеты Розмари Конли (Rosemary Conley). Также было проведено сравнение их эффективности с контрольной группой. В течение первых шести месяцев все диеты одинаково способствовали уменьшению количества жира в организме обследуемых (на 4,4 кг) и веса (на 5,9 кг),

а также приводили к снижению уровня АД. Указанные диеты показали незначительные различия по своей эффективности в отношении снижения уровней общего холестерина и глюкозы.

Физическая активность

Повышение физической активности само по себе, без уменьшения калорийности суточного рациона, снижает вес незначительно [27]. Так, например, в одном из исследований было выявлено, что если в течение недели проходить пешком дистанцию в 32,2 км, но при этом не снижать калорийность рациона, то за 8 мес можно похудеть всего лишь на 2,9 кг [28]. Тем не менее физические упражнения без корректировки питания могут уменьшить абдоминальное (висцеральное) ожирение и улучшить показатели инсулинорезистентности [29]. Повышенная физическая активность вместе со снижением калорийности пищи приводит к более выраженной потере веса и к более благоприятным изменениям состояния организма (уменьшает объем жировой ткани), чем диета и физическая активность по отдельности [27]. При этом физические упражнения могут благоприятно влиять на телосложение. Точно так же повышение уровня ЛПВП в плазме крови и снижение концентрации триглицеридов и уровня АД более выражено при сочетании диеты и аэробных упражнений, чем при использовании только диеты [30].

Изменение образа жизни

Ключевыми моментами стандартной программы по изменению образа жизни и поведения являются: постановка цели, самоконтроль со стороны пациента, наличие стимула, познавательная реструктуризация (осознанное восприятие себя и веса), предупреждение последующего набора веса [31]. Поведенческая терапия, как правило, проводится индивидуально или с небольшими группами пациентов еженедельно в течение 6 мес [32], и, согласно полученным данным, через полгода такой терапии масса тела снижается на 8-10% [33]. Однако большинство методов поведенческой терапии ожирения выполнялись в медицинских центрах, поэтому успешность такого лечения, проведенного в других условиях, менее выражена.

Фармакологическая терапия

Медикаментозное лечение назначается пациентам как дополнение к мероприятиям по изменению образа жизни с целью ускорения снижения и предупреждения вторичного увеличения веса. Фармакотерапию ожирения назначают при ИМТ > 30 или в случае, если при ИМТ > 27 у пациента имеются отягощающие состояния [34]. Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food and Drug Administration, FDA) одобрило только четыре препарата, которые можно применять для снижения массы тела (табл. 1). В проведенных рандомизированных исследованиях сравнивали группу пациентов, принимающих рекомендованные FDA препараты и сочетающих лечение с изменением образа жизни, с группой лиц, также изменивших стиль жизни и поведения, но получающих плацебо. В результате выявлено, что снижение исходного веса было на 3-5% больше в группе



Таблица 1. Препараты для снижения массы тела

Препарат	Утвержден FDA	Механизм действия	Доза	Примерная степень потери веса в сравнении с плацебо, %	Побочные эффекты	Комментарии
Диэтилпропион (Tenuate*)	Да	Симпатомиметическое действие	25 мг 3 раза в сутки или 75 мг/су	3	Сухость во рту, бессонница, слабость, незначительное повышение уровня АД	Малозффективен, выводится почками, относится к лекарствам группы В для беременных, требует контроля АД
Орлистат (Ксеникал, Alli*)	Да	Ингибирует липазу в ЖКТ	120 мг 3 раза в сутки или 60 мг 3 раза в сутки	3	Маслянистые выделения из прямой кишки, метеоризм, учащение дефекации	Побочные эффекты снижаются со временем. Эффективность препарата улучшается при изъятии из рациона жиров, но это усиливает побочные эффекты. Снижает уровень ЛПНП. Относится к лекарствам группы В для беременных
Фентермин (Adipex-P*, Fastin*, Lonamin*)	Да	Симпатомиметический механизм	15; 30 или 37,5 мг/сут	4	Сухость во рту, бессонница, незначительное повышение уровня АД (иногда существенное)	Недостаточно данных рандомизированных контролируемых исследований. Относится к лекарствам группы С для беременных, является генериком, требует контроля АД
Сибутрамин (Линдакса)	Да	Ингибирует обратный захват норэпинефрина и серотонина	5; 10 или 15 мг/сут	5	Незначительное повышение уровня АД (иногда выраженное), учащенное сердцебиение	Относится к лекарствам группы С для беременных, требует контроля АД учащенное
Римонабант (Acomplia*)	Нет	Ингибирует каннабиноидные рецепторы CB1	5 или 20 мг/сут	5	Тошнота, диарея, тревожность, депрессия	Представитель нового класса медикаментов

* Препараты, не зарегистрированные в Украине.

участников, принимающих медикаменты. При этом уменьшение ФР развития ССЗ у пациентов с ожирением было связано со степенью снижения массы тела.

Фентермин и диэтилпропион являются адренергическими стимуляторами, которые усиливают высвобождение норэпинефрина в определенных областях головного мозга и уменьшают потребление пищи. Эффективность и безопасность этих препаратов весьма ограничены. Так, рандомизированные исследования [35] показали, что у пациентов, принимавших фентермин и диэтилпропион, снижение веса было всего лишь на 3-4% больше, чем у пациентов группы плацебо. При этом у лиц с предгипертензией и у тех, кто проходил терапию по поводу гипертензии, следует тщательно контролировать АД. Агентством наблюдения за лекарственными средствами (Drug Enforcement Agency) фентермин и диэтилпропион были отнесены к четвертой категории медикаментов, что свидетельствует об опасности злоупотребления (неправильного приема) препаратами, однако такая вероятность

незначительна. Ограниченное число данных позволяет предположить, что эти препараты могут быть эффективными в течение более 10 лет [36], однако они одобрены только на кратковременное применение.

Сибутрамин является ингибитором обратного захвата серотонина и норэпинефрина, в результате чего уменьшает аппетит. В ряде рандомизированных исследований выявлено, что препарат снижает вес на 5% больше, чем плацебо [35]. Сочетание сибутрамина и мероприятий по изменению образа жизни в течение 12 мес приводит к более выраженному снижению веса (на 12,1 кг), чем прием только сибутрамина (вес уменьшается лишь на 5 кг) или просто изменение образа жизни (обуславливает потерю массы тела на 6,7 кг) [37]. Успешное поддержание веса после похудения более вероятно у пациентов, продолжающих принимать сибутрамин, а также у лиц с очень большой потерей массы тела в начале терапии и более активных физически [38]. Побочные эффекты препарата – гипертензия и тахикардия – обусловлены его адренергическими свойствами.

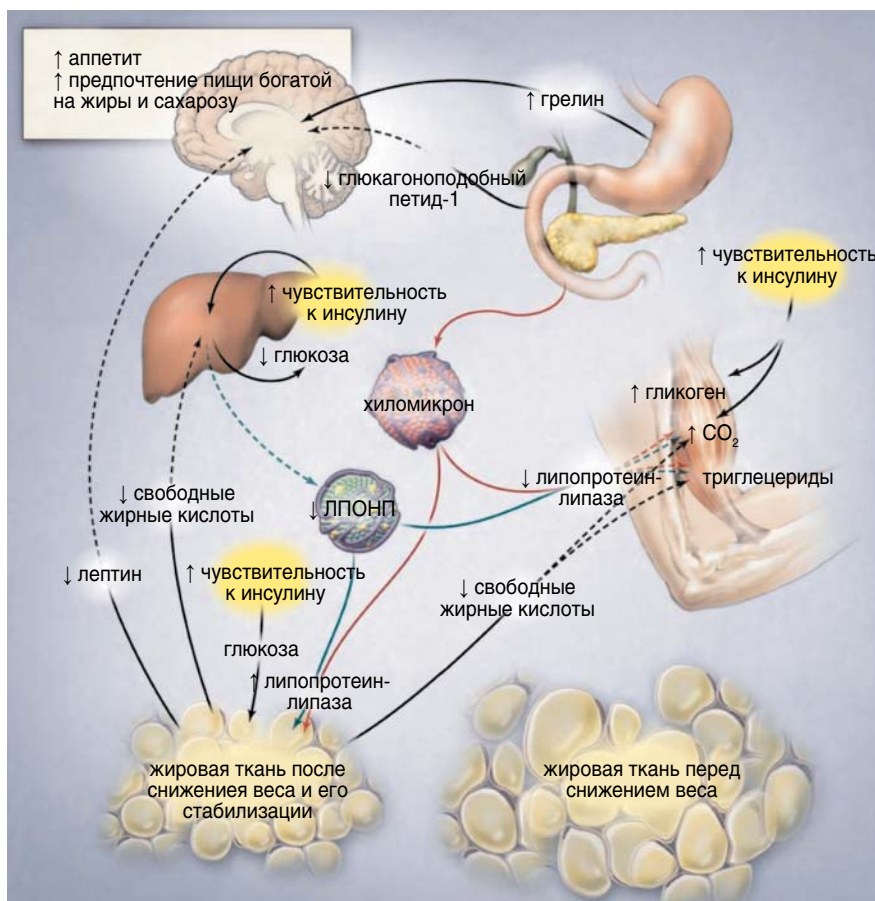


Рисунок. Патофизиологические механизмы метаболической регуляции после снижения веса

Орлистат является ингибитором триацилглицероллипазы, действует в просвете кишечника и снижает всасывание жиров в среднем на 30% [39]. Несмотря на то что пациентам, принимающим этот препарат, рекомендуется придерживаться диеты с низким содержанием жиров, фармакологические эффекты орлистата зависят от наличия жиров в потребляемых продуктах. Основные побочные эффекты препарата (маслянистые выделения из прямой кишки, метеоризм, учащение дефекации) обычно кратковременны. В одном из исследований было доказано, что сочетание приема орлистата с изменением образа жизни снижает вес на 3% больше, нежели изменение образа жизни без фармакотерапии [40]. Еще в одном исследовании (Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects) выявлено, что прием орлистата в течение 4 лет снижает частоту диабета более выражено, чем мероприятия, направленные на изменение стиля жизни [41]. В другом испытании комбинированная терапия орлистатом и сибутрамином не была более эффективной по сравнению с применением этих препаратов по отдельности [42]. Сегодня орлистат назначают в более низких дозах (60 мг трижды в сутки), чем его применяли в вышеуказанных исследованиях; 4-24-месячный курс терапии препаратом в такой дозе приводит к снижению веса на 2% больше по сравнению с приемом плацебо.

Как известно, каннабиноидная система регулирует прием пищи, энергетический баланс и массу тела [43]. В рандомизированных исследованиях по приему римонабанта (селективный блокатор каннабиноидных рецепторов CB1) участники теряли на 5% веса больше, чем те, кто принимал

плацебо [44]. Воздействие этого препарата может быть более эффективным за счет того, что он благоприятно влияет на уровень ЛПВП и триглицеридов независимо от степени снижения веса, однако это требует подтверждения. Римонабант одобрен для применения в лечении ожирения в большинстве стран Европы, в Мексике и Аргентине. Однако препарат не был утвержден FDA из-за наличия у него таких побочных эффектов, как депрессия, тревожность, а также тошнота и диарея. Следует отметить, что при проведении клинических исследований с римонабантом из испытаний исключались пациенты с нейропсихическими расстройствами.

Поддержание процесса похудения

Длительное поддержание процедуры похудения является сложной задачей, поскольку различные механизмы в организме будут корректировать энергетический баланс так, чтобы восстановить первоначальную массу тела (рисунок). При стабильном процессе снижения веса происходит уменьшение размеров адипоцитов и концентрации циркулирующего лептина. Повышение уровня гормона грелина и снижение концентрации глюкагоноподобного пептида-1 являются стимулирующими сигналами для головного мозга к увеличению калорийности потребляемой пищи. В ходе продолжающегося снижения массы тела происходит повышение чувствительности к инсулину. В результате этого в жировой ткани снижается интенсивность липолиза запасов триглицеридов и свободных жирных кислот, увеличивается обусловленное инсулином всасывание глюкозы и ее накопление в жировой и мышечной



Таблица 2. Рекомендации NHLBI по лечению ожирения

Лечение	ИМТ*				
	25-26,9	27-29,9	30-34,9	35-39,9	> 40
Диета, физическая активность, изменение образа жизни или все в комплексе	Да	Да	Да	Да	Да
Фармакотерапия**	—	Показана пациентам с заболеваниями, обусловленными ожирением	Да	Да	Да
Хирургическое лечение***	—	—	—	Показана пациентам с заболеваниями, обусловленными ожирением	Да

* ИМТ измеряется в кг/м² и рассчитывается по формуле: ИМТ = масса тела (кг) / рост² (м).

** Фармакотерапию назначают пациентам, у которых диета, физическая активность и изменение образа жизни оказались мало- или неэффективными, а также при отсутствии абсолютных противопоказаний к назначаемым препаратам.

*** Бариатрическая хирургия показана только тем пациентам, консервативная терапия которых не была результативной, и тем, кто не имеет абсолютных противопоказаний к данному методу лечения.

тканях, снижается синтез глюкозы печенью. После потери массы тела и при поддержании нового веса синтез и выделение печенью липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) снижается. Из-за снижения в мышечной ткани активности липопротеинлипазы в скелетных мышцах уменьшается всасывание свободных жирных кислот из липопротеинов, богатых триглицеридами (хиломикроны и ЛПОНП). Под действием инсулина в жировой ткани увеличивается активность липопротеинлипазы. Избыточные калории при расщеплении жиров откладываются преимущественно в жировой ткани, а не окисляются в мышечной ткани. При прекращении контроля за калорийностью потребляемых продуктов и энергозатратами вышеописанные изменения могут «победить» в организме.

Поддержание нового веса включает следующие мероприятия: соблюдение диеты с низким содержанием жиров, постоянный самоконтроль веса и питания, интенсивную физическую активность. Кроме того, согласно результатам двух рандомизированных исследований, пациенту следует длительно поддерживать контакт с лечащим врачом [48, 49]. На основании данных проспективных наблюдений можно сделать вывод, что умеренная физическая активность (активная ходьба) около 80 мин в день или энергичные занятия (бег трусцой) в течение 35 мин в день расходуют в среднем 2500 ккал/нед, что является профилактикой набора веса [50].

Область неизученного

Применяющаяся в настоящее время терапия ожирения недостаточно эффективна. Несмотря на то что ограничение калорийности рациона питания является основой быстрого похудения и поддержка стабильной потери веса зависит от степени физической активности, остается неясным, каким образом изменение образа жизни обуславливает длительный положительный эффект. Также нужны дополнительные данные для лучше-

го понимания генетической основы ожирения и степени реагирования организма на изменение образа жизни и фармакотерапию. С тех пор, как выяснено значение гена лептина, ряда новых гормонов и метаболических механизмов в регуляции массы тела (грелин, меланин-концентрирующий гормон и др.), считается, что именно они могут сыграть решающую роль в создании новых классов фармпрепаратов, могущих изменять энергетический баланс организма [55, 56].

Рекомендации

В таблице 2 представлены рекомендации Национального института сердца, легких и крови США (National Heart, Lung and Blood Institute, NHLBI) по лечению ожирения, где обобщены рекомендации ряда других организаций – Ассоциации сердца (American Heart Association), Медицинской ассоциации (American Medical Association), Ассоциации диетологов (American Dietetic Association), Общества по борьбе с ожирением (Obesity Society), Диабетической ассоциации (American Diabetes Association), Академии семейных врачей (American Academy of Family Physicians), Колледжа спортивной медицины (American College of Sports Medicine), Общества по борьбе с раком (American Cancer Society) [8]. Представленные в статье данные частично совпадают с этими рекомендациями. Кроме того, мы рекомендуем применять диету «отсутствие привычки» (No-Fad), разработанную Американской ассоциацией сердца (www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=3031890). Она удобна для выполнения и включает приближенные к доказательной медицине мероприятия по изменению образа жизни, с основанными на результатах исследований рекомендациями по питанию, физической активности и изменению поведения.

Список литературы находится в редакции



Агонисты гонадотропных рилизинг-гормонов в лечении эндометриоза*

David L. Olive, доктор медицины
Институт репродуктологии, Висконсин, США

Эндометриоз — заболевание женщин репродуктивного возраста, частота которого составляет приблизительно 10% [1]. Показатель распространенности эндометриоза намного выше среди женщин со сниженной фертильностью (около 30%) и среди девочек-подростков с тяжелыми дисменореями или тазовой болью (50%). У пациенток стационара в возрасте от 15 до 44 лет частота эндометриоза составляет 1,3 случая на 1000 госпитализированных женщин [2]. Это заболевание является второй основной причиной удаления матки в США — на его долю приходится 18% от общего числа всех гистерэктомий [3].

Эндометриоз может иметь асимптоматическое течение или может проявляться в виде различных симптомов. Наиболее характерными являются тазовая боль, дисменорея и диспареуния. Тазовая боль не связана с менструальным циклом, дизурией или дисхезией (болезненность и затруднение акта дефекации). Также для женщин, страдающих эндометриозом, характерно бесплодие. Частой находкой при гинекологическом или рентгенологическом обследовании являются кисты яичника, которые обусловлены длительно существующим эндометриозом. Окончательный диагноз эндометриоза устанавливается с помощью гистологического исследования биоптата, взятого во время лапароскопии.

Эндометриоз часто существенно снижает качество жизни пациентки. Лечение заболевания включает медикаментозную терапию и хирургическое удаление эндометриоидных очагов. Вместе с тем независимо от тактики лечения, все равно возможны рецидивы. В США ежегодные расходы на медицинскую помощь и бесплодие, связанные с эндометриозом, составляют около 22 млрд дол. [4].

Патогенез эндометриоза и способы терапии

Несмотря на то что существуют различные теории механизмов развития эндометриоза, самым доказанным из них является перенос и разрастание эндометриальной ткани за пределами полости матки. Наиболее частой причиной этого является ретроградная менструация (заброс отторгаемой с менструальной кровью эндометриальной ткани через фаллопиевы трубы) с последующим прикреплением эндометриоидной ткани к брюшине таза или реже к другим участкам. Однако ретроградные менструации имеют место почти у всех менструирующих женщин, при этом эндометриоз развивается не у всех. Вероятно, что для развития заболевания нужны дополнительные факторы, которые бы

способствовали имплантации, неотторжению и росту эндометриоидных имплантатов в экстрапечерических местах. Выявлены факторы, повышающие риск развития эндометриоза: генетические, иммунологические, особенности течения родов и наиболее важный — гормональный статус [5].

Эндометриоидные имплантаты продуцируют ряд биологически активных веществ, в частности цитокины и факторы роста нервов. Экспрессия цитокинов приводит к многочисленным изменениям в иммунной системе, таким как увеличение количества и повышение степени активности перитонеальных макрофагов, активности В-лимфоцитов, снижение ответа Т-лимфоцитов и NK-клеток (натуральных киллеров). Результатом этих изменений является повышение синтеза перитонеальных ангиогенных факторов, факторов хемотаксиса и факторов роста, что приводит к генерализованному воспалительному ответу со стороны брюшины таза. Исходами этих нарушений являются пролиферация нервов и адгезия тканей, обуславливающие изменения анатомии малого таза (дисторзию).

Давно известно, что гормональный статус женщины является основополагающим в развитии и поддержании существования эндометриоза. Вероятность возникновения заболевания повышена у овулирующих женщин с регулярным циклом. «Выживание» и рост эндометриоидных имплантатов в экстрапечерических местах зависит от уровня эстрогена. Кроме того, эстроген также усиливает множество биологических процессов, обусловленных эндометриозом, — синтез и активность цитокинов, активацию иммунного ответа, повышенную продукцию нейротропина [6]. Поэтому первичной задачей лечения заболевания должна быть тактика, направленная на изменение сформировавшегося гормонального статуса пациентки.

Как известно, секреция гормонов яичниками зависит от функционирования системы гипоталамус-гипофиз-яичники. Гонадотропные рилизинг-гормоны (ГнРГ), секреторирующиеся гипоталамусом, потенцируют выработку гипофизом гонадотропных фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего гормонов, которые в свою очередь стимулируют яичник на рост фолликулов, овуляцию и синтез стероидных гормонов.

Агонисты ГнРГ (аГнРГ) представляют собой пептиды, видоизмененные молекулы ГнРГ. Их структурное отличие от истинных ГнРГ заключается в другой последовательности расположения аминокислот, а действие направлено на повышение сродства рецепторов к

* New England Journal of Medicine. — September 11, 2008. — Number 11; Volume 359: 1136-1142.



ГнРГ и на уменьшение распада ГнРГ. В связи с этим их применение приводит к постоянной активности ГнРГ-рецепторов. Такая активность обуславливает преждевременное высвобождение заранее синтезированных гонадотропинов, хранящихся в гипофизе, что сопровождается снижением активации ГнРГ-рецепторов и последующим сильным подавлением секреции гонадотропинов. В результате продукция яичниками половых стероидов снижается до уровня, наблюдающегося при кастрации. Возникшее гипоэстрогенное состояние создает неблагоприятные условия для развития, сохранения и роста эндометриоидных очагов, а также для патологических проявлений заболевания (рисунок).

Клиническая доказательная база

В небольших экспериментальных исследованиях было выявлено, что аГнРГ могут подавлять секрецию гормонов яичниками, вызывая тем самым регрессию эндометриоидных очагов, что может ослаблять боль у женщин с эндометриозом [7-9]. В рандомизированном исследовании, включавшем 52 пациентки с эндометриозом, было выявлено, что при лечении аГнРГ лей-

пролидом по сравнению с плацебо более эффективно уменьшалась тазовая боль [10]; через 6 мес после начала терапии частота дисменореи снизилась с 96 до 7%.

В многоцентровых рандомизированных испытаниях по лечению эндометриоза аГнРГ сравнивали с другими способами терапии — оральными контрацептивами (ОК), прогестагенами, даназолом. Так, в исследовании, включавшем 57 женщин, аГнРГ гозерелин показал более высокую эффективность в уменьшении диспареунии по сравнению с низкодозированными ОК. При этом не связанная с менструальным циклом боль в обеих группах уменьшалась одинаково [11]. В исследованиях, в которых сравнивали аГнРГ с даназолом, было установлено, что оба препарата почти одинаково облегчали боль при эндометриозе. В частности, в исследовании, в которое вошли 307 больных, частота симптомов (от умеренных до тяжелых) при использовании нафарелина снижалась с 82 до 11%, а при приеме даназола — с 80 до 10% [12]. И наконец, при лечении прогестагенами в целом аналогично по интенсивности и длительности уменьшалась выраженность боли, так же как и при терапии аГнРГ. В исследовании, в котором сравнивали лейпролид с депомедроксипрогестерона ацетатом, в которое вошли 274 женщины, не было выявлено существенной разницы между препаратами в их способности уменьшать выраженность дисменореи, диспареунии, тазовой боли и болезненных ощущений в малом тазу [13].

У пациенток, перенесших хирургическое вмешательство по поводу эндометриоза, применение аГнРГ в течение 6 мес после операции весьма эффективно способствовало купированию боли и улучшению течения послеоперационного периода. При этом указанные эффекты отсутствовали, если препараты назначали через 3 мес после хирургического лечения [14].

Клиническое применение

Обычно боль, связанную с эндометриозом, изначально начинают лечить с помощью ОК или нестероидных противовоспалительных препаратов, поскольку эти средства имеют меньше побочных эффектов и они более дешевые по сравнению с другими фармпрепаратами. Так же, как даназол или прогестагены, аГнРГ, как правило, являются препаратами резерва и применяются в том случае, если средства первой линии терапии были малоэффективны.

Лечение эндометриоза с помощью аГнРГ часто начинают после лапароскопического подтверждения наличия эндометриоза. Однако результаты одного рандомизированного многоцентрового исследования свидетельствуют о том, что эту группу препаратов можно применять эмпирически у женщин с тазовой болью предположительно эндометриоидного происхождения (при отсутствии других возможных заболеваний, обуславливающих боль) даже при отсутствии лапароскопического подтверждения [15]. Такая тактика применения аГнРГ становится все более популярной в США [25]. Также аГнРГ можно назначать в качестве вспомогательной терапии для снижения интенсивности и длительности болевого синдрома после операции по

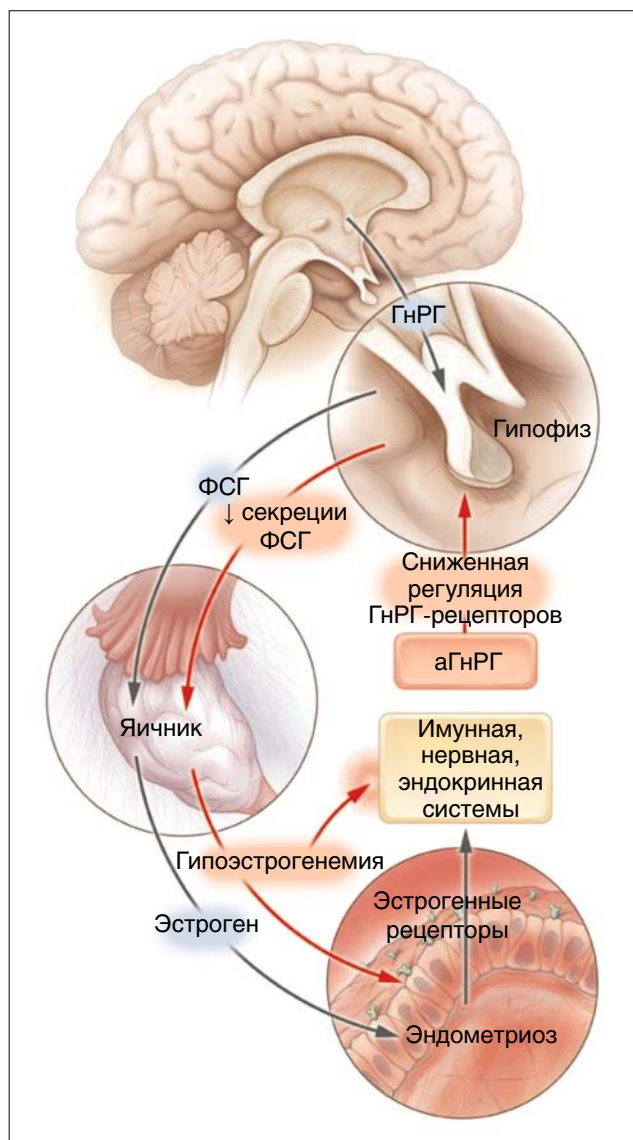


Рисунок. Действие аГнРГ при эндометриозе



поводу эндометриоза. При этом они не показаны для лечения вызванного эндометриозом бесплодия, за исключением процедур оплодотворения *in vitro*. Кроме того, эти препараты не применяются с целью лечения эндометриоза при отсутствии симптомов заболевания (в т.ч. боли).

Беременным аГнРГ противопоказаны, поскольку в исследованиях на животных они вызывали пороки развития плода и увеличивали их смертность. Несмотря на то что аГнРГ, как правило, подавляют овуляцию и поэтому предотвращают беременность в течение периода их применения, они не обладают доказанным контрацептивным эффектом, и поэтому лицам, принимающим эти препараты, следует применять другие способы контрацепции. Поскольку аГнРГ проникают в грудное молоко, в период их использования грудное вскармливание противопоказано.

Женщинам с низкой минеральной плотностью костной ткани аГнРГ следует назначать с особой осторожностью, поскольку эти препараты могут вызывать потерю костной массы. Нарушение функции печени и почек не является противопоказанием для применения аГнРГ, и индивидуальный подбор доз для таких пациенток не представляется необходимым. Некоторые данные свидетельствуют о возможном взаимодействии аГнРГ с другими препаратами, но каких-либо конкретных доказанных взаимодействий пока не выявлено.

Для лечения эндометриоза Управлением по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами (FDA, США) утверждено три препарата из группы аГнРГ – лейпролида ацетат, гозерелин и нафарелина ацетат. Они отличаются по дозировке и способу применения. Лейпролид вводится внутримышечно в дозе 3,75 мг ежемесячно или 11,25 мг каждые 3 мес. Гозерелин применяется в виде подкожного имплантата ежемесячно (3,6 мг действующего вещества) или каждые 3 мес (10,8 мг). Нафарелин представляет собой интраназальный спрей, содержащий 0,2 мг действующего вещества в одном впрыскивании, его суточная доза варьирует от 0,4 до 1,6 мг.

Перед началом лечения аГнРГ врачу следует проинформировать пациентку о всех возможных побочных эффектах терапии, а также о том, что симптомы заболевания в течение первого месяца лечения могут усугубиться из-за кратковременного повышения уровня эстрогенов. При применении нафарелина следует строго соблюдать инструкции по его использованию, при этом каждые 2-3 мес пациентка должна посещать врача для прохождения обследования. Применение лейпролида или гозерелина также требует регулярного посещения лечащего врача или среднего медперсонала для повторной инъекции/введения имплантата.

В ходе наблюдения за пациенткой в течение лечения необходимо оценивать менструальный цикл и степень боли, а также выявлять и вести учет побочных эффектов. При физикальном обследовании особое внимание нужно уделять признакам гипоэстрогении. Степень боли следует оценивать при каждом визите больной, исходя из ее жалоб и результатов объективного обследования. Оптимальными для такой оценки являются

специально разработанные и утвержденные к применению шкала (например 10-балльная визуальная) и карта боли [16]. Пальпируемые образования необходимо оценивать по размеру и степени болезненности.

Большинство побочных эффектов терапии аГнРГ обусловлены гипоэстрогенией. Поэтому для уменьшения выраженности побочных эффектов применение аГнРГ часто комбинируют с дополнительными терапевтическими средствами, не влияющими на результативность лечения. Задачей этой так называемой *add-back*-терапии (дополнительного вспомогательного лечения) является повышение концентрации половых гормонов (эстрогена) к уровню, достаточному для смягчения менопаузальноподобных симптомов от приема аГнРГ, но недостаточному для развития эндометриоза.

К *add-back*-режимам лечения, доказавшим свою эффективность, относится применение высоких доз прогестинов, например норэтиндрона ацетата в суточной дозе от 2,5 до 5 мг, медроксипрогестерона в дозе 100 мг/сут, или низкодозированных комбинированных эстроген-прогестинов (конъюгированный эстроген 0,625 мг + медроксипрогестерон 5 мг однократно в сутки *per os*; трансдермально эстрадиол 0,025 мг + перорально медроксипрогестерон 0,0025 мг, однократно в сутки) [17]. Оба режима следует дополнять приемом кальция в дозе 1000 мг/сут для максимальной защиты от потери костной массы.

Если в течение 3 мес лечение аГнРГ не сопровождается ощутимым уменьшением выраженности болевого синдрома, необходимо рассмотреть другие способы терапии. Можно попытаться перейти с одного препарата группы аГнРГ на другой, но результативность такой замены маловероятна. Если при использовании назальных форм (нафарелина) в течение 2 мес боль купируется слабо, можно ежемесячно повышать дозу до уровня, достаточного для уменьшения боли, или до достижения максимально допустимой дозы препарата.

Минимальная длительность терапии составляет 6 мес. При этом нет необходимости в постепенном снижении дозы препарата. Если после отмены лечения боль возвращается, препарат может быть назначен вновь, но при этом следует принять соответствующие меры предосторожности (поскольку при длительном использовании аГнРГ происходит снижение минеральной плотности кости). *Add-back*-терапия уменьшает проявления побочных эффектов аГнРГ и может применяться в течение 6 мес. Несмотря на то что врачи часто прописывают пациентам аГнРГ более чем на 6 мес, сегодня нет достаточно данных, свидетельствующих о возможном развитии побочных эффектов от длительного или повторного применения этих препаратов.

Побочные эффекты

Большинство побочных эффектов от приема аГнРГ (таблица) связаны с гипоэстрогенией и проявляются в виде вазомоторных симптомов (приливы жара), бессонницы и атрофических изменений урогенитального тракта. К другим характерным нежелательным эффектам относятся головная боль, снижение либидо, нерегулярные влагалищные кровотечения, депрессия,



Таблица. Побочные эффекты, возникающие при лечении аГнРГ*

Распространенность	Проявления
Общехарактерные (возникают у > 60% пациенток)	Приливы жара
Менее распространенные (20-60% больных)	Головная боль, бессонница, нарушения памяти, временное снижение минеральной плотности кости (если препарат применяется ≤ 6 мес)
Нечастые (2-19% пациенток)	Постоянная потеря костной массы, тревожность, головокружение, астения, депрессия, сухость влагалища, диспареуния, изменение веса, артралгии, миалгии, облысение, периферические отеки, болезненность молочных желез, усталость, снижение эластичности кожи, уменьшение либидо, тошнота, нарушение функций кишечника, нерегулярные вагинальные кровотечения
Редкие (< 2% больных)	Вагинальные кровотечения, аллергические реакции

* Данные основываются на обзоре доступных на сегодня результатов рандомизированных контролируемых и других проспективных исследований.

артралгии, миалгии, раздражительность, усталость и ухудшение эластичности кожи. Большинство из этих побочных эффектов может смягчать add-back-терапия.

Доказано, что снижение минеральной плотности кости представляет собой серьезную проблему для пациентов, принимающих аГнРГ. Степень ее потери составляет около 6% ежегодно. Данный побочный эффект ограничивает длительность приема этих препаратов. Более того, при значительной потере костной массы для ее восстановления недостаточно даже 6 лет после завершения лечения.

Другим, вызывающим беспокойство побочным эффектом, который часто отмечают пациентки, является ухудшение памяти. В рандомизированном проспективном исследовании было подтверждено, что назначение аГнРГ значительно ухудшает память у 44% больных [18]. При этом наиболее выражено ухудшаются вербальная память и память на новые знания. К счастью, этот побочный эффект полностью обратим после отмены лекарств.

Также дополнительные нежелательные эффекты могут проявляться при добавлении в схему лечения половых стероидов (add-back-терапия). Высокие дозы прогестерона могут вызывать изменения настроения, депрессию, головную боль и болезненность молочных желез. Комбинированные низкодозированные эстроген-прогестиновые препараты часто приводят к нерегулярным маточным кровотечениям.

Перспективы для дальнейших исследований

Применение аГнРГ в течение длительного периода в полной мере сегодня не изучено. Использование add-back-режимов терапии может привести к увеличению длительности лечения и минимизации побочных эффектов, но исследования, в которых это установлено, проводились лишь в течение одного года. Также недостаточно информации о безопасности и эффективности повторных курсов лечения с или без add-back-терапии. Более того, не установлена оптимальная длительность перерыва между повторными курсами лечения.

По сравнению с плацебо или с отсутствием лечения вообще аГнРГ не были более эффективны в от-

ношении восстановления фертильности у пациенток с эндометриозом. Однако согласно последним метаанализам, применение аГнРГ непосредственно перед процедурой оплодотворения in vitro может повышать шансы забеременеть [19]. Эти данные позволяют предположить, что прием аГнРГ может быть полезным в лечении бесплодных женщин с эндометриозом, но это предположение нуждается в дополнительном подтверждении.

И наконец, очень мало данных о применении аГнРГ у девочек-подростков с эндометриозом. Такие пациентки обычно нуждаются в длительном лечении этого хронического заболевания, а поскольку в подростковом возрасте происходит рост костей, то этот факт свидетельствует о проблематичности назначения аГнРГ. Предварительные данные подтверждают, что у девочек подросткового возраста клинически важной является потеря костной массы на треть и больше, независимо от применения add-back-терапии [20]. Определение роли аГнРГ у больных данной возрастной категории, включая оптимальные режимы и длительность терапии, нуждается в более прицельном изучении.

Рекомендации

Таким образом, терапия эндометриоза аГнРГ эффективно купирует связанную с заболеванием боль, если применяется в течение как минимум 3 мес. Если для снижения интенсивности боли пациентка нуждается в более длительном лечении, дополнительное применение add-back-терапии уменьшает или устраняет потерю костной массы, не влияя при этом на эффективность лечения. Препараты группы аГнРГ вполне могут применяться для лечения хронической тазовой боли даже без предварительного лапароскопического подтверждения диагноза эндометриоза при условии, что другие причины боли исключены или данных в их пользу недостаточно. Указанные положения соответствуют руководству Американского колледжа акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists) по лечению эндометриоза аГнРГ [21].

Список литературы находится в редакции



Клиническое руководство по использованию презервативов

Отделение клинической эффективности факультета планирования семьи и репродуктивного здоровья Королевского колледжа акушеров и гинекологов, Великобритания

Руководство предназначено для клиницистов и содержит доказательно обоснованные рекомендации по использованию мужских (МП) и женских презервативов (ЖП) для предупреждения беременности и/или снижения риска заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП). На основании доказательно обоснованных клинических данных (см. приложение 1 и 2) авторы руководства рекомендуют при выборе презерватива учитывать следующие факторы: наличие гиперчувствительности к латексному протеину (как у женщин, так и у мужчин), качество, размер, форму, плотность кондома и используемый лубрикант. Кроме того, в данном руководстве рассматриваются вопросы контрацептивной эффективности презервативов, возможности предупреждения заражения ИППП, а также ВИЧ и вирусными гепатитами при вагинальном, оральном и анальном сексе.

Обоснование

МП достаточно долгое время используются с целью снижения риска заражения ИППП и предупреждения беременности [2, 3]. ЖП применяются в Великобритании с 1992 г. Сведения о применении контрацептивов базируются на ответах 4289 участников (2348 мужчин в возрасте 16-69 лет и 1941 женщин 16-49 лет) на вопросы специальной анкеты Omnibus Survey. Информации по использованию ЖП недостаточно, и доступных для анализа подробных данных не найдено. Наиболее часто МП используют молодые люди (92% мужчин и 80% женщин в возрасте 16-19 лет указали, что применяли презервативы в течение последнего года) [4]. В большинстве случаев (51%) презервативы использовали с целью предупреждения беременности, намного меньше опрошенных (6-7%) указали, что применяли презервативы в основном с целью предупреждения заражения ИППП.

В то же время на использование презервативов влияют множество факторов, такие как общий уровень культуры, образование, навыки коммуникации, построения отношений, наличие и доступность презервативов. И МП, и ЖП представляют собой барьер для эякулята, предэякуляционного и шеечно-вагинального секрета. Их правильное применение может быть достаточно эффективным для предупреждения беременности [5-8]. Доказательства относительно эффективности использования презервативов с целью профилактики ИППП более ограничены вследствие недостаточного количества соответствующих исследований [9].

Факторы, которые следует учитывать при выборе презервативов

Медицинские критерии приемлемости

Медицинские критерии приемлемости Великобритании (UK Medical Eligibility Criteria, UKMEC) [10] адаптированы согласно документам ВОЗ [11] и содержат доказательно обоснованные рекомендации для гарантированного безопасного выбора наиболее подходящего контрацептива.

Использование латексных презервативов противопоказано только людям с гиперчувствительностью или аллергией на протеины латекса (риск превышает пользу) [10, 12, 13]. Наличие позитивной кожной пробы на латексные аллергены или выявление IgE в сыворотке расцениваются как сенсibilизация к латексу. Латексная аллергия как реакция гиперчувствительности I типа бывает в случае, когда человек с сенсibilизацией к латексу с ним контактирует [12]. Диагностика истинной аллергии на латекс представляет определенные трудности. Повторное воздействие (взаимодействие) повышает риск развития аллергической реакции [14]. Зарегистрированы случаи, подтверждающие аллергическую реакцию при использовании латексных презервативов (уровень доказательности [УД] III) [15-18].

Большинство реакций латексной аллергии имеют слабо выраженные клинические проявления, которые локализованы на пенисе или вульве (реакция гиперчувствительности IV типа). Другие симптомы могут включать зуд, отек кожи, слизистых и подкожной клетчатки, а также могут наблюдаться абдоминальные симптомы (спазмы, тошнота, рвота, диарея). Симптомы у сенсibilизированных людей развиваются обычно в течение 24-48 ч после контакта с аллергеном. Наиболее серьезная клиническая ситуация (реакция гиперчувствительности I типа) может манифестировать вышеуказанными симптомами, но характеризуется более быстрым нарастанием симптоматики. Лица с I типом аллергической реакции на латекс составляют группу риска анафилактической реакции [14].

Женщинам и мужчинам с гиперчувствительностью или аллергией на белок латекса рекомендуется использовать полиуретановые презервативы. Существующие доказательства позволяют предположить, что у пациентов с аллергией на латекс возможно использование депротеинизированных МП [15] (УД III).

Каждый клинический случай появления симптомов раздражения, которые могут быть связаны с использованием презервативов, должен быть идентифицирован.

С полным текстом руководства можно ознакомиться по ссылке <http://www.ffprhc.org.uk/admin/uploads/CEUguidanceMaleFemaleCondomsJan07.pdf>



Кроме того, необходимо изучить причины появления выделений или дисурии, кожных проявлений (экземы или дерматита), а также тип использованных презервативов (в т.ч. содержащих спермициды).

Женщины и мужчины, чувствительные к протеинам латекса, должны избегать использования латексных презервативов, отдавая предпочтение полиуретановым или депротенизированным МП или ЖП (класс С)

Презервативы со спермицидным или неспермицидным лубрикантом

Ноноксинол-9 (N-9) – единственный спермицид, разрешенный к использованию в Великобритании. Это сурфактант, который разрушает клеточные мембраны и вызывает раздражение у животных и человека [19-21]. При использовании N-9 были зафиксированы случаи эпителиальной деструкции во влагалище и в прямой кишке. Потенциальное раздражающее действие этого спермицида на слизистую может повышать вероятность заражения ИППП, включая ВИЧ [19]. Повреждения эпителия наиболее вероятны при частом и многократном использовании презервативов, содержащих N-9 [20]. Проведены различные исследования безопасности и эффективности N-9 [21-34], результаты которых представлены в документах ВОЗ [19, 35]. При этом не получено доказательств того, что лубрикант, содержащий N-9, обеспечивает дополнительную защиту от беременности или ИППП по сравнению с лубрикантом презервативов, не содержащих спермициды (УД III).

Использование презервативов с лубрикантом, содержащим спермициды, не является общерекомендованным (класс В)

Качество презервативов

Презервативы являются эффективным барьером от проникновения бактерий, вирусов и спермы [36-38]. Это общепринятые требования, предъявляемые для презервативов всех типов в Европейском сообществе, включая полиуретановые и ароматизированные. Все они должны соответствовать стандартам безопасности. Кроме того, множество презервативов, продаваемых в Великобритании, снабжены маркировкой Британского института стандартов (BSI) и имеют общую маркировку «Kitemark». Схема сертификации Kitemark заключается в независимой проверке и тестировании согласно стандартным требованиям для презервативов, принятым Международной организацией стандартов (ISO) 4074 [40]. Тестирующие программы включают визуальное выявление дырок (отверстий), разрывов, инородных включений и неоднородную плотность. Дополнительно проводятся исследование минимальной длины и ширины, воздушного объема разрыва, испытание давлением и растяжением. Кроме того, дополнительное исследование включает оценку инструкции по использованию, целостности упаковки и оценку серийного производства.

Презервативы перед использованием должны быть проверены на наличие маркировки, соответствие безопасности и срока годности (GPP)

Использование лубриканта

Маслосодержащие вещества, такие как детское масло, вазелин, некоторые вагинальные медикаменты, могут повреждать латексные презервативы и повышать риск снижения их барьерных свойств [42, 43] (УД IIb). Для использования в латексных презервативах рекомендованы лубриканты, которые не содержат масла, в то время как нелатексные МП и ЖП не изменяют своих свойств при применении лубрикантов на масляной основе. Латексные МП менее подвержены повреждениям при анальном сексе, если используется соответствующий лубрикант [42] (УД Ib). Во время анального секса с дополнительным лубрикантом повреждаются в среднем только 3% презервативов, в то время как без лубриканта – 21,4%. При использовании несоответствующего лубриканта вероятность снижения барьерных свойств возрастает (на 7,7% при выборе лубрикантов на масляной основе и на 10,8% при использовании слюны) [44]. Некорректное использование лубрикантов (например, нанесение лубриканта под презерватив) повышает риск контрацептивной неудачи презерватива (УД Ib).

При использовании латексных презервативов рекомендуется в качестве лубриканта применять вещества, не содержащие масло. Для снижения риска повреждения презерватива при анальном сексе рекомендовано использование лубриканта (класс В)

Размер, форма и плотность презерватива

Частота повреждений презервативов различной плотности одинакова (УД Ib). Использование лубриканта во время секса и размер пениса чаще ассоциируются с повреждениями презерватива, нежели его плотность.

Небольшое исследование показало, что восприятие презерватива как «слишком тесный» или «слишком короткий» было связано исключительно с размерами эрегированного пениса [45]. Презервативы, разрешенные к применению в Великобритании, варьируют от 170 до 215 мм в длину и 49-60 мм в ширину.

Использование более плотных презервативов вместо стандартных не снижает риск их повреждения и не является общерекомендованным (класс С)

Контрацептивная эффективность презервативов

В нерандомизированном проспективном исследовании изучали частоту и определяющие факторы повреждения и/или сползания (соскальзывания) презервативов [49]. Количество неудач, таких как повреждение или сползание, уменьшалось с увеличением опыта использования презервативов. Повреждения были менее характерны для ЖП (0,1%; 95% доверительный интервал [ДИ]: 0,05-0,21), чем для МП (3,1%; 95% ДИ: 2,8-3,42). При этом соскальзывание чаще фиксировалось при использовании ЖП (5,6%; 95% ДИ: 5,1-6,13), чем при МП (1,1%; 95% ДИ: 0,4-1,28) (УД IIb).



Таблица 1. Факторы, влияющие на риск передачи венерических заболеваний (кроме использования самого презерватива)

Фактор	Особенности
Организм	В среднем частота передачи <i>Neisseria gonorrhoeae</i> составляет 1:2, а ВИЧ 1 к 1000 половых контактов
Бессимптомное течение болезни или вирусоносительство	Отсутствие симптомов может маскировать наличие заболеваний, что предполагает либо воздержание от половых контактов, либо использование презервативов
Состояние здоровья конкретного индивидуума и/или полового партнера	Специфический и неспецифический иммунитет, восприимчивость к инфекциям
Гендерная разница	Женщины более восприимчивы к <i>N. gonorrhoeae</i> и <i>Chlamydia trachomatis</i> , чем мужчины. Например, риск заразиться гонореей во время одного незащищенного полового акта для мужчин составляет приблизительно 1:5, а для женщин $\geq 1:2$.
Возраст	Самая высокая распространенность большинства ИППП среди молодежи до 25 лет
Вид сексуального контакта	Рецептивный (вагинальный или анальный) секс более часто ассоциируется с передачей ВИЧ, чем инсертивный или оральный. Вероятно, это связано с большим риском повреждения слизистой в первом случае
Количество половых контактов	Риск заражения ИППП существует при каждом половом акте

Ни в одном из двух рандомизированных клинических испытаний (РКИ), включенных в Кокрановскую базу данных, не подтвердилась гипотеза о том, что частота повреждений и соскальзывания презервативов при их правильном использовании служит предиктором наступления беременности. Авторы пришли к выводу, что частота повреждений и соскальзывания презервативов являются мало влияющими факторами контрацептивной неудачи, приводящими к беременности [50-52]. Множество факторов, не связанных с постоянным и корректным применением презервативов, могут влиять на их контрацептивную эффективность (например исходная фертильность, частота половых актов, а также использование экстренной контрацепции при неудаче с презервативом).

В одном из рандомизированных исследований определяли простатоспецифические антигены в вагинальном секрете в процессе использования презервативов как непрямого показателя контрацептивной эффективности [53]. Выяснилось, что ЖП менее эффективны, чем МП в профилактике попадания семени во время полового акта. В то же время нет РКИ, в которых бы оценивали прямые показатели и сравнивали частоту наступления беременности при использовании МП и ЖП.

Партнеры должны знать, что постоянное и корректное применение МП эффективно предупреждает беременность в 98% случаев (класс С). При этом частота наступления беременности при использовании латексных и нелатексных МП практически не отличается (класс А).

Контрацептивная эффективность МП

Истинный показатель неудачного подбора и использования МП в течение первого года как метода контрацепции составляет 2% [54]. В то же время обычное число

неудач при применении МП составляет 15% (суммируются проценты как самого метода контрацепции, так и неудач во время его непосредственного применения). В Кокрановской базе данных имеется обзор нескольких РКИ, в которых сравнивали восемь видов латексных с четырьмя видами нелатексных МП по контрацептивной эффективности, количеству повреждений и соскальзывания, безопасности, прекращению использования и предпочтениям [5] (УД Ia). Большинство участников исследования предпочитали использование нелатексных презервативов. При этом выяснилось, что для нелатексных презервативов характерно достоверно большее количество повреждений во время полового акта, чем для латексных. В то же время не было различий в частоте частичного или полного соскальзывания между латексными и нелатексными МП.

Результаты двух рандомизированных исследований свидетельствуют об отсутствии существенных различий в частоте наступления беременности при использовании латексных и нелатексных презервативов (УД Ib). Количественных данных об эффективности депротенинированных презервативов в предупреждении беременности не обнаружено [50, 51].

Контрацептивная эффективность ЖП

При постоянном и корректном использовании частота контрацептивных неудач для ЖП как способа контрацепции составляет 5% и повышается до 21% в зависимости от конкретного пользователя. В одном из клинических исследований частота контрацептивных неудач использования ЖП в течение 12 мес составила 15% (УД III). Высокая контрацептивная эффективность ЖП была продемонстрирована в японском исследовании [55]. Количество повреждений ЖП, по данным авторов, составило в среднем менее 1 случая на 100 ЖП, что является очень низким показателем контрацептивных неудач [38, 39]. Частота соскальзывания для ЖП – 5,6% [49].



Рандомизированное исследование свидетельствует, что при использовании ЖП общая частота неудач (повреждения во время полового акта, смещение целиком или частично, соскальзывание, изменение месторасположения) составляет 5,24% (УД Ib).

Эффективность презервативов в предупреждении заражения ИППП

Возможность передачи ИППП во время полового акта определяется множеством факторов, которые представлены в таблице 1.

Лабораторные исследования показывают, что все виды презервативов защищают от ИППП [36, 37, 64-74] (УД Ib). В то же время даже при постоянном и корректном применении нельзя полностью исключить риск передачи венерических заболеваний.

Наиболее достоверные доказательства использования презервативов с целью профилактики ИППП получены в проспективных исследованиях среди ВИЧ-серодискордантных пар [75]. Проведение подобных исследований для других ИППП не этично, поскольку обязательным условием является отсутствие терапии у носителей или болеющих участников исследования. Доказательства, полученные по данным обзоров, имеют ограниченную информативность. Например, частота применения презерватива разделяется по градациям: всегда, иногда, никогда. При этом в редких случаях определяется и измеряется корректность их использования. Самоотчеты по использованию презервативов не всегда корректны и точны. Множество испытаний проводятся в группах повышенного риска (пациентов урологических и гинекологических отделений, работников секс-индустрии). Такие категории лиц имеют более высокую мотивацию для постоянного и корректного использования презервативов.

Таблица 2. Риск передачи ВИЧ [61]

Тип возможной передачи	Риск ВИЧ-инфицирования по результатам исследований у серодискордантных пар, %
Незащищенный рецептивный секс:	
• анальный	0,1-0,3
• вагинальный	0,1-0,2
• оральный	0,0-0,4
Незащищенный инсертивный секс:	
• анальный	0,06
• вагинальный	0,03-0,09
• оральный	0,0-0,4
Другие риски:	
• гемотрансфузия (1 ед. крови)	90-100
• повреждение иглой	0,3
• многократное использование шприцев	0,67
• через поврежденные слизистые оболочки	0,09

ВИЧ

Существующие на сегодня доказательства свидетельствуют в пользу того, что использование презервативов снижает риск заражения ИППП. При этом даже постоянное и корректное их применение не дает 100-процентной уверенности в профилактике передачи венерических заболеваний (класс С)

Вероятность передачи ВИЧ во время полового акта сложно оценить, поскольку она зависит от ряда следующих факторов: вирусной нагрузки, сопутствующих ИППП, наличия повреждений слизистой или менструального кровотечения [61]. При сравнении вероятности передачи ВИЧ во время полового акта неинфицированному лицу установлено, что наиболее опасным является рецептивный анальный или вагинальный секс (табл. 2) [60, 61]. Реципиент (получающий) семенной жидкости может подвергаться большему риску заражения, чем инсертивный (отдающий) партнер. Однако это не означает, что инсертивный партнер вообще не рискует. Риск заражения ВИЧ при однократном незащищенном половом акте (вагинальный секс) с инфицированным мужчиной составляет приблизительно 1 на 1000 случаев [57, 60, 61].

Выводы, сделанные по результатам исследований, в своем большинстве подтверждают необходимость применения презервативов для предупреждения передачи ВИЧ при вагинальном и анальном половом акте. При этом отсутствуют РКИ по использованию презервативов для предупреждения передачи ВИЧ среди серодискордантных пар. Кокрановская база данных содержит лонгитудинальные и обзорные исследования, проведенные среди дискордантных пар, использующих МП при вагинальном (иногда анальном) половом акте [75]. Среди 587 лиц, всегда использующих презервативы, было отмечено 11 сероконверсий, что составило 1,14 случая на 100 человеко-лет. Постоянное использование презервативов при каждом вагинальном половом акте среди гетеросексуальных пар, в которых один из партнеров ВИЧ-позитивный, снижало риск передачи этой инфекции на 80% [75]. Проведенный метаанализ показал, что эффективность презервативов в предупреждении передачи ВИЧ у гетеросексуалов составляет 87% (60-96%) [79]. В проспективном исследовании 256 дискордантных пар выявлено, что при нерегулярном использовании презерватива вероятность сероконверсии составляет 4,8 случая на 100 человеко-лет [80] (УД Ib). Подсчитано, что при постоянном применении презервативов вероятность инфицирования ВИЧ в 10-20 раз меньше, чем при непостоянном их использовании или незащищенном половом акте [81].

Постоянное и корректное использование латексных и нелатексных МП, также ЖП рекомендуется для снижения риска передачи ВИЧ (класс А)

Исследования по изучению эффективности ЖП или нелатексных МП в предупреждении передачи ВИЧ у серодискордантных пар не проводились.



Хламидиоз

Доказательства того, что презервативы защищают от заражения *C. trachomatis*, ограничены исследованиями, проведенными в группах высокого риска и у пациентов, информированных о том, что их партнер инфицирован хламидиозом. В большинстве своем доказательства свидетельствуют о том, что презервативы снижают риск передачи *C. trachomatis* [63]. Эпидемиологические исследования предполагают, что использование презервативов ассоциируется со снижением риска заражения этой инфекцией у молодых женщин [83, 84], гетеросексуальных мужчин [85-87] и у пациентов с заболеваниями мочеполового тракта [86, 88, 89]. В исследованиях, проведенных среди женщин-работниц секс-индустрии, выявлено, что постоянное применение МП на протяжении последнего года ассоциировалось с существенным уменьшением количества серопозитивных пациентов относительно *C. trachomatis* [90] (УД Пб). По данным других авторов, проводивших исследования среди студентов университетов и гетеросексуальных мужчин, использование презервативов может снизить риск инфицирования *C. trachomatis*, хотя результаты не были статистически значимыми [85-91].

Постоянное предохранение с помощью презерватива может снижать риск передачи хламидиоза у мужчин и женщин, страдающих заболеваниями мочеполовой системы и имеющих сексуального партнера, у которого выявлена *C. trachomatis* (УД П). Хламидиоз был обнаружен у 13,3% пациентов, постоянно применяющих презервативы, по сравнению с 34,4% больных, использующих их периодически [88].

ЖП, так же как и МП, могут использоваться для профилактики хламидиоза [66, 77] (УД П).

Гонорея

N. gonorrhoeae обнаруживается в семенном или вагинальном секрете, что обуславливает передачу этой инфекции во время полового акта [94, 95]. Существующие данные подтверждают, что постоянное использование МП снижает риск инфицирования *N. gonorrhoeae* у мужчин [57, 59, 86-89, 96, 97] (УД Пб-П). Исследования, проведенные среди гетеросексуальных мужчин, страдающих заболеваниями мочеполовой системы, показали, что постоянное использование МП в течение 2 мес ассоциировалось с более редкими случаями инфицирования *N. gonorrhoeae* по сравнению с теми, кто нерегулярно или вообще не использовал презервативы [85, 97] (УД Пб).

Женщины, оказывающие секс-услуги и постоянно использующие презервативы при вагинальном сексе, имели более низкий риск заболевания гонореей (относительный риск [ОР] 0,4; 95% ДИ: 0,2-1), чем те, кто предохранялся нерегулярно [90] (УД Пб).

По результатам двух проведенных РКИ было сделано предположение, что ЖП так же, как и МП, эффективны в профилактике гонореи [66, 77] (УД П).

В одном из исследований было установлено снижение риска развития фарингеальной формы гонореи при использовании МП во время орального секса [78] (УД Пб). Не найдено доказательств в пользу того, что применение МП предохраняет от заражения *N. gonorrhoeae* при анальном сексе.

Трихомониаз

Положительный тест на трихомониаз достоверно чаще отмечался у молодых афро-американских женщин (14-18 лет), нерегулярно использующих МП, по сравнению с теми, кто ими пользовался постоянно (ОР 1,13; 95% ДИ: 1,13-3,04) [83] (УД Пб).

Женщины, постоянно использующие ЖП, были меньше подвержены реинфицированию *Trichomonas vaginalis* по сравнению с теми, кто ими пользовался нерегулярно, хотя разница не была статистически значимой [99] (УД Па).

Другие исследования не подтвердили протективный эффект презервативов относительно передачи *T. vaginalis* [92, 100]. Среди населения Уганды у лиц, регулярно применяющих МП на протяжении последнего года, не выявлено статистически значимого снижения случаев заболевания трихомониазом по сравнению с теми, кто никогда их не использовал. Кроме того, нерегулярное применение МП не ассоциировалось с повышением риска трихомониаза [92] (УД Пб). При сравнении эффективности профилактики данного заболевания при использовании латексных МП, содержащих лубрикант N-9, с полиуретановыми МП с силиконовым лубрикантом не было выявлено никаких различий.

Имеются два РКИ, которые предполагают одинаковую эффективность ЖП и МП в профилактике передачи *T. vaginalis* [66, 77] (УД П).

Регулярное и корректное использование презервативов рекомендовано для снижения риска передачи *T. vaginalis* (класс В)

Генитальный герпес

Передача вируса простого герпеса (ВПГ) может происходить при незащищенном половом акте или непосредственно при контакте с язвой на гениталиях, или при отсутствии видимых клинических проявлений, когда выделение вируса происходит при асимптоматическом течении у мужчин и женщин [101].

Доказательства эффективности презервативов в снижении риска передачи ВПГ противоречивы [95, 101-106]. Исследования мужчин и женщин, имеющих четыре и больше сексуальных партнеров или пар, среди которых один из партнеров – серопозитивный по ВПГ, позволили сделать вывод, что использование презервативов предупреждает передачу ВПГ при половом акте [104, 105] (УД Пб-П).

В то же время результаты наблюдения и обследования мужчин, имеющих половые контакты с проститутками; лиц, страдающих заболеваниями мочеполовой системы; и женщин, занятых в сфере секс-индустрии, не подтвердили защитные свойства презервативов в передаче ВПГ [86, 90] (УД Пб-П).

Не найдено прямых доказательств того, что ЖП эффективны в профилактике передачи ВПГ при вагинальном сексе.

Сифилис

Treponema pallidum может передаваться как при половом акте, так и при контакте с сифилитической язвой или высыпаниями; у некоторых пациентов сифилис



Таблица 3. Рекомендации по ПКП ВИЧ (при незащищенном половом акте или неудачном применении презерватива)

Риск ВИЧ-инфицирования	ПКП рекомендована	Необходимость ПКП следует обдумать	ПКП не рекомендована
Один из партнеров ВИЧ-инфицированный	Рецептивный анальный и вагинальный секс Инсертивный анальный и вагинальный секс	Оральный секс с эякуляцией Попадание спермы в глаза	Оральный секс без эякуляции Куннилингус
В случае, если статус партнера об инфицировании ВИЧ неизвестен: • партнер из группы или местности с высокой распространенностью ВИЧ (гомосексуалисты, выходцы из южной части Африканского континента); • партнер не относится к группе или местности с высокой распространенностью ВИЧ	Рецептивный анальный секс	Рецептивный вагинальный секс Инсертивный анальный и вагинальный секс Оральный секс с эякуляцией	

может протекать бессимптомно [95, 107]. Доказательства, полученные при изучении передачи сифилиса в группах высокого риска (женщины и трансвеститы, оказывающие секс-услуги), поддерживают гипотезу о том, что использование МП снижает риск заражения этой инфекцией (УД Ib-III). Прямых доказательств того, что ЖП предупреждают передачу сифилиса при вагинальном сексе, не выявлено. Результаты проведенных РКИ позволили предположить, что защитные свойства ЖП аналогичны таковым МП для других ИППП (трихомоноз, хламидиоз, гонорея) [66, 77].

Постоянное и корректное использование МП может быть рекомендовано для снижения риска передачи *C. trachomatis* и *N. gonorrhoeae* (класс B)

Постоянное и корректное использование ЖП может быть рекомендовано для снижения риска передачи ВПГ и сифилиса (GPP)

Вирус папилломы человека

Существует более 100 различных типов вируса папилломы человека (ВПЧ), некоторые из которых, будучи причиной генитальных папиллом, ассоциируются с развитием цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН) матки [109]. Как минимум 50% сексуально активных мужчин и женщин в течение жизни инфицируются генитальным ВПЧ, что может привести к развитию папиллом. Заболевание может передаваться как непосредственно при незащищенном половом акте, так и при контакте с генитальными папилломами [110]. Персистенция инфекции ВПЧ типов 16 и 18 является фактором высокого риска развития рака шейки матки, типов 6 и 11 – генитальных папиллом [111]. Использование презервативов может предупреждать передачу ВПЧ неинфицированным партнерам.

По данным исследований, риск развития генитальных папиллом существенно выше у мужчин и женщин, являющихся пациентами клиник сексуального здоровья, которые никогда не использовали латексных МП, по сравнению с теми, кто ими пользовался постоянно [112] (УД IIa). В то же время результаты обследований гетеро-

сексуальных мужчин, женщин молодого и среднего возраста и подростков свидетельствуют, что презервативы не снижают частоту передачи ВПЧ (УД Ib-III).

Некоторыми испытаниями установлено, что презервативы защищают от передачи ВПЧ или способствуют снижению концентрации вируса в шейке матки [118-120] (УД Ib-II). Женщины с персистирующей ВПЧ-инфекцией и их партнеры были рандомизированы на предмет использования или неиспользования презервативов в течение 6 мес. Пациентки, которые пользовались латексными МП, имели существенно большую частоту элиминации ВПЧ и регрессию ЦИН, чем женщины, не применяющие презервативы [119]. Риск ЦИН III стадии существенно снижался с повышением частоты использования МП в течение прошедшего года у женщин с доказанной ВПЧ-инфекцией [121] (УД Ib).

Сегодня не существует прямых доказательств передачи ВПЧ при анальном сексе с использованием МП и вагинальном – с ЖП.

Постоянное и корректное использование презервативов рекомендовано для снижения риска передачи генитального ВПЧ (класс B)

При постоянном и корректном использовании латексных МП может повышаться частота элиминации ВПЧ и регрессия ЦИН (класс B)

Постоянное и корректное использование ЖП может быть рекомендовано для снижения риска передачи генитального ВПЧ (GPP)

Вирусный гепатит

Доказательства, свидетельствующие об эффективности профилактики заражения вирусными гепатитами при использовании презервативов (как мужских, так и женских), очень ограничены. Часто люди просто не подозревают о своем инфекционном статусе. Вирус гепатита В (ВГВ) может передаваться через семенную или влагалищную жидкость [124-126]. Частота инфицирования при регулярных половых контактах с партнером (мужчиной или женщиной) с острой формой ВГВ составляет 18%. Женщины, оказывающие



секс-услуги и регулярно пользующиеся МП, гораздо реже имели антитела к ВГВ по сравнению с теми, кто их применял нерегулярно [90] (УД IIb).

Вирусный гепатит С (ВГС) так же, как и ВГВ, может передаваться при половом контакте через вагинальную или семенную жидкость, при этом риск передачи достаточно низкий (приблизительно 0,2-3% в год). Вероятность заражения существенно повышается, если указанный пациент также инфицирован ВИЧ [124].

Вирус гепатита А имеет фекально-оральный путь передачи и может передаваться при сексуальных контактах у гомосексуалистов, практикующих анальный и оральный секс [124, 127].

Латексные МП при постоянном и корректном использовании могут быть рекомендованы для снижения риска передачи ВГВ (класс В)

Недостаточно доказательств в пользу эффективности презервативов как средства предупреждения передачи вирусных гепатитов А и С. Использование презервативов может быть рекомендовано в течение всего периода болезни (GPP)

Экстренная контрацепция

В течение менструального цикла не существует периода, который бы не был потенциально рискованным для наступления беременности как последствия полового акта. Лица, использующие презервативы, должны быть осведомлены о потенциальном риске, а также о том, где и когда получить экстренную контрацепцию.

Для женщин, применяющих в качестве контрацепции исключительно презервативы, следует рекомендовать всегда иметь в наличии прогестеронсодержащие контрацептивы на случай неудачного использования презерватива (класс С)

Тестирование на ИППП

Мужчины и женщины, применяющие презервативы, должны знать о существующей вероятности передачи венерических заболеваний при повреждении или неудачном использовании презерватива. Скрининг на ИППП рекомендуется проводить не ранее чем через 2 недели после вышеуказанного полового контакта [131]. Проведение серологического тестирования на ВИЧ, ВПГ и сифилис может быть предложено через 12 недель после неудачного использования презерватива.

Посткоитальная профилактика ВИЧ

Вероятность передачи ВИЧ при половом контакте достаточно низкая [132]. Доказательства эффективности посткоитальной профилактики (ПКП) ВИЧ-инфицирования вследствие неудачного использования презерватива недостаточны. Лечение в данной ситуации может быть токсичным, кроме того, часто не соблюдается режим терапии. В каждом конкретном случае следует тщательно взвесить и оценить соотношение риска возможного инфицирования с риском, связанным с проводимым лечением. Решение о начале лечения должно быть принято с учетом следующих возможных вариантов (табл. 3). Проведение ПКП рекомендуется в случае, если после полового акта прошло не более 72 ч [131, 132].

Приложение 1

Уровни доказательности

Уровень	Доказательства получены
Ia	По результатам метаанализов РКИ
Ib	По результатам как минимум одного РКИ
IIa	По результатам как минимум одного правильно спланированного контролируемого исследования без рандомизации
IIb	По результатам как минимум одного правильно спланированного экспериментального исследования
III	По результатам правильно спланированного неэкспериментального описательного исследования, корреляционного исследования и исследования случай-контроль
IV	На основании заключений, мнений комитетов экспертов или клиническом опыте авторитетных специалистов

Приложение 2

Класс рекомендаций

Класс	Доказательность рекомендаций
A	Доказательность базируется на результатах рандомизированных испытаний
B	Доказательность базируется на результатах надежных экспериментальных или обзорных исследований
C	Доказательность ограничена, но рекомендация основана на мнении экспертов и подтверждена авторитетными специалистами
Good Practice Point (GPP)	Положительный практический опыт. Рекомендации основаны на практическом клиническом опыте специалистов различных специальностей



Передчасний статевий розвиток у дівчаток

Н.Б. Зелінська, д.м.н., завідувачка відділення дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин МОЗ України, головний дитячий ендокринолог України



Передчасний статевий розвиток (ПСР) у дівчаток діагностують у разі розвитку вторинних статевих ознак до 7-річного віку та при появі менархе до 9 років.

На формування пубертату впливають гонадотропні рилізінг-гормони (ГнРГ), гонадотропні гормони гіпофіза, стероїди надниркових залоз, розвиток яєчників, соматотропний гормон, інсуліноподібний фактор росту, інсулін і лептин.

У становленні пубертату у дівчаток мають значення:

- активація гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі з наступною стимуляцією активної секреції статевих гормонів яєчниками, ініціацією глибоких біологічних, морфологічних і психологічних змін, що супроводжують дорослішання;
- продукція статевих гормонів (тестостерону, естрадіолу), що забезпечують появу та збере-

ження статевих характеристик і здатність до репродукції.

Пубертат – період від дитинства до повного дозрівання – має п'ять стадій за Таннером (табл. 1, рис. 1), які відображають прогресивні зміни геніталій та статевого оволосіння. Вторинні статеві ознаки з'являються у дівчаток в середньому віці 10,5 років. Пубертат характеризується появою волосся на лобку (P1-P5) та під пахвами (Ax1-Ax4), збільшенням обох (а деколи однієї) молочних залоз (Ma1-Ma5), «ростовим стрибком». Менархе (Me1-Me4) виникає через два-три роки після появи перших ознак збільшення молочних залоз.

Основними негативними наслідками ПСР є психологічний стрес у дитини, а також її низький зріст внаслідок дії статевих гормонів, рівень яких перевищує вікову норму. Адже це призводить до прискорення росту і кісткового дозрівання та до передчасного закриття зон росту.

Таблиця 1. Стадії пубертату у дівчаток (за Таннером Дж. М., 1979)

Стадії	Ознаки	Середній вік, роки
Стадія 1	Допубертатна стадія – відсутність ознак пубертату: молочні залози не розвинуті; залозиста тканина відсутня; діаметр ареоли < 2 см; ареоли блідого кольору (Ma 1), статеве оволосіння відсутнє (Ax 1, P 1)	
Стадія 2	Поява залозистої тканини молочних залоз; залоза починає виступати над поверхнею грудної клітки, збільшення діаметра ареоли (Ma 2), може з'явитися невелика кількість волосся на лобку (P 2) та під пахвами (Ax 2)	10,5-11,5
Стадія 3	Молочні залози і ареоли виступають у вигляді конуса, без чіткої межі, змінюється колір ареоли (Ma 3). Волосся темнішає, грубішає (Ax 3), поширюється за лонне зчленування (P 3)	12,5-13
Стадія 4	Ареола інтенсивно забарвлена, виступає у вигляді другого конуса над тканиною молочної залози (Ma 4). Статеве оволосіння за жіночим типом, але не на всій поверхні лобка (P 4)	13-13,5
Стадія 5	Молочні залози такі, як у дорослої жінки, ареола не виступає над залозою (Ma 5). Волосся покриває всю поверхню лобка (P 5)	14-15

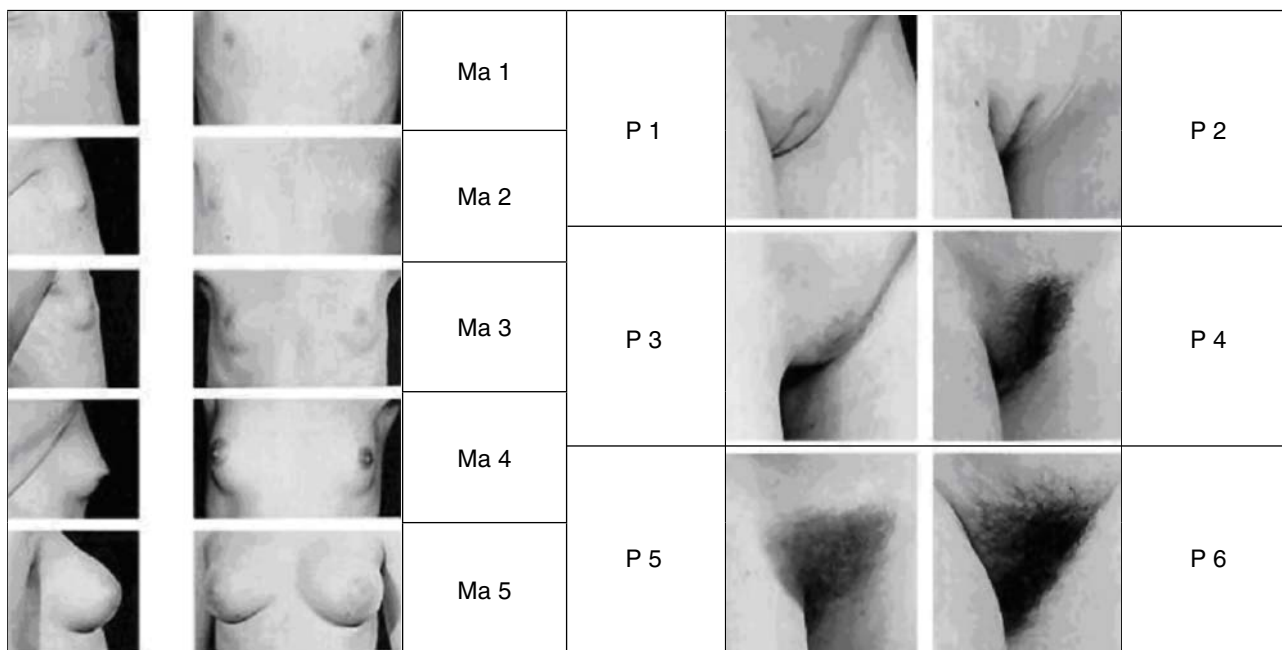


Рис. 1. Стадії пубертату у дівчаток (за Таннером Дж. М., 1979)

Класифікація ПСР

А. За патогенезом:

1. Гонадотропін-залежний (ГН-залежний, справжній).
2. Гонадотропін-незалежний (ГН-незалежний, несправжній).
3. Неповні форми.

Б. За типом статевого розвитку:

1. За ізосексуальним типом.
2. За гетеросексуальним типом.

ГН-залежний (справжній) ПСР

Виникає внаслідок передчасної надлишкової секреції гіпофізом гонадотропних гормонів і спричиняє активацію секреції естрадіолу яєчниками. ГН-залежний ПСР завжди є ізосексуальним.

ГН-залежний ПСР зустрічається з частотою один випадок на 5-10 тис. дітей, у 3-23 рази частіше спостерігається у дівчаток. У 50% випадків його причинами є пухлини ЦНС.

Розрізняють ідіопатичний (спорадичний, сімейний) та церебральний ГН-залежний ПСР.

Причинами церебрального ПСР можуть бути:

- гіпоталамічна гамартома – містить нейрони, що діють як ектопічна гіпоталамічна тканина;
- пухлина ЦНС – астроцитиома, краніофарингіома, епендиміома, пінеалома, гліома;
- непухлинні ураження ЦНС, що призводять до внутрішньої гідроцефалії зі збільшенням тиску на гіпоталамус (утворює дно III шлуночка). У результаті цього перериваються центральні шляхи, які пригнічують початок пубертату – гідроцефалія, арахноїдальні та супраселярні кісти, факоматоз;
- уроджені серединні дефекти – септооптична дисплазія;
- ушкодження ЦНС внаслідок запальних процесів (менінгіти, менінгоенцефаліти, енцефаліти, абсцеси тощо), рентген-терапії, хіміотерапії, травм;

- асфіксія під час пологів, пологова травма, недоношеність і гіпотрофія плода, тяжкий токсикоз вагітності, токсоплазмоз та ін.;
 - ПСР як прояв інших захворювань:
 - нейрофіброматозу 1-го типу;
 - синдрому Рассела-Сільвера;
 - синдрому ван Віка-Грамбаха;
 - низки генетичних синдромів.
- Справжній ПСР у дівчаток характеризується (рис. 2):



Рис. 2. Дівчинка 8 років. Справжній ПСР. Мікроаденома гіпофіза. Менструація почалась із 7 років, менструальний цикл регулярний



- появою вторинних статевих ознак за ізосексуальним типом до 7-річного віку, менархе — до 9 років; менструації можуть бути регулярними;
 - збільшенням молочних залоз, естрогенізацією зовнішніх статевих органів;
 - андрогензалежними змінами шкіри (акне, збільшення активності сальних і потових залоз);
 - особливостями росту: при відкритих зонах росту відбувається випередження темпів росту на ≥ 2 стандартних відхилення від вікової норми; при закритих зонах росту (якщо діагноз встановлений пізно і вже сформовані вторинні статеві ознаки дорослої людини) темпи росту відстають на ≥ 2 стандартних відхилення;
 - випередженням кісткового віку (за даними рентгенографії лівої кисті) на 2 роки і більше;
 - особливостями поведінки: ейфоричністю, настирливістю, руховим та емоційним розгальмовуванням, недостатнім відчуттям дистанції, агресивністю тощо; у разі гамартومی у дітей можуть бути напади вимушеного сміху;
 - за допомогою УЗД органів малого таза виявлено симетричне збільшення яєчників понад вікову норму;
 - рівень естрадіолу перевищує вікову норму;
 - показники надниркових гормонів (дегідроепіандростерон, дегідроепіандростерон-сульфат) знаходяться в межах норми для паспортного віку, а у дітей старше 8 років — відповідають кістковому віку;
 - концентрація лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікуло-стимулюючого (ФСГ) гормонів перевищує вікову норму або знаходиться на допубертатному рівні, однак при виконанні проби з аналогом гонадоліберину (триптореліном) концентрація ЛГ підвищується до пубертатного рівня.
- Проба з аналогом гонадоліберину (триптореліном) проводиться таким чином. Перед пробою визначають у крові рівень ЛГ і ФСГ, потім вводять 0,1 мг дифереліну під шкіру; через 1 і 4 год після його введення знову визначають рівень ЛГ і ФСГ. У разі справжнього ПСР підвищується рівень ФСГ і ЛГ, але діагностичне значення має підвищення вмісту ЛГ > 10 ОД/л (у більшості дітей максимальне підвищення рівня ЛГ спостерігається через 1 год після введення дифереліну, а у дітей до 2 років — через 4 год).

ГН-незалежний (несправжній) ПСР

Несправжній ПСР є наслідком надлишкової секреції статевих гормонів яєчниками або наднирковими залозами без участі гіпофізу в їхній стимуляції, і в залежності від причини виникнення може проявлятися за ізосексуальним або гетеросексуальним типом.

Для **ГН-незалежного ПСР за ізосексуальним типом** характерний високий рівень у крові естрадіолу. Основними причинами такого ПСР є:

- пухлини з гермінативних клітин, що продукують хоріонічний гонадотропін, який активує рецептори ЛГ на специфічних клітинах гонад (такі пухлини печінки, як гепатоми, гепатобластоми; хоріокарциноми гонад, середостіння, епіфіза, позаочеревинного простору);
- пухлини надниркових залоз (естроми) зі швидким прогресуванням клінічних проявів;
- пухлини яєчників (пухлини клітин гранулози, гонадбластоми). Першим симптомом такого ПСР є менструальноподібні виділення ациклічного характеру на фоні слабо розвинутих вторинних статевих ознак (порушена послідовність розвитку ознак пубертату), характерне подальше швидке прогресування;
- фолікулярні кісти яєчників, які часто діагностують після епізоду вагінальної кровотечі; їм властива персистенція. Розміри цих кіст незначні (до 3-4 см), вони можуть піддаватися самостійному зворотному розвитку протягом 1,5-2 міс, зі зникненням ознак ПСР. Виникнення фолікулярних кіст супроводжується мізерними сукровичними виділеннями зі статевих шляхів, проявами естрогенного впливу на стан статевих органів за нормальних розмірів матки. Спостерігається набухання сосків і поява статевих оволосіння, без прискорення фізичного розвитку. Означені симптоми зникають після зворотного розвитку фолікулярної кісти, тому цю форму ПСР вважають транзиторною;
- активуючі мутації α -субодиниці гена Gs-білка з розвитком автономних фолікулярних кіст яєчників (синдром Мак К'юна-Олбрайта) (рис. 3). Для нього характерні ознаки надлишку естрогенів, раннє телархе, з можливою відсутністю пубархе, плями за типом кави з молоком із нерівними контурами, кістозні ураження та фіброзна дисплазія кісток. У дівчаток із синдромом Мак К'юна-Олбрайта є ризик виникнення різних ендокринопатій як частини основного патологічного процесу:



Рис. 3. Синдром Мак К'юна-Олбрайта. Плями за типом кави з молоком



тиреотоксикозу, синдрому Кушинга, акромегалії, гіперпролактинемії, оваріальних кіст, гіперпаратиреозу, гонадотропіноми тощо. Крім того, можливі поєднання ендокринопатій із гепатобіліарною дисфункцією, панкреатитами, гастроінтестинальними поліпами. При УЗД виявляють збільшення одного або двох яєчників, персистенцію фолікулів, одночасно з якою змінюється рівень естрадіолу – від нормального до високого (тому його слід визначати неодноразово).

- тяжкий і тривало нелікований первинний гіпотиреоз – синдром Ван Віка-Грамбах (тиретропний гормон за структурою нагадує ЛГ і діє через його рецептори);
- активуючі мутації гена ароматази (CYP19) з позагонадною надлишковою секрецією естрогенів;
- прийом статевих гормонів (у вигляді кремів, олій, гормональних контрацептивів, стероїдів, екстракту плаценти).

Для **ГН-незалежного ПСР за гетеросексуальним типом** характерний високий рівень у крові тестостерону. Причини цього ПСР можуть бути такими:

- класична або некласична форма адреногенітального синдрому внаслідок дефіциту 21-гідроксилази (найчастіше) або 11-β-гідроксилази, що можуть розвиватись у перші роки життя чи в періоді пубертату. У таких дівчаток наявні характерні клінічні ознаки адреногенітального синдрому: знижений вміст у крові (або добовій сечі) кортизолу, збільшений рівень 17-гідроксипрогестерону, дегідроепіандростерону-сульфату (іноді тільки останнього), позитивний малий супресивний тест із дексаметазоном;
- пухлини надниркових залоз (андростерома, глюкокортикостерома), яким властиве швидке прогресування, часто з наявністю симптомів гіперглюкокортицизму;
- пухлини яєчників (тератоми, пухлини клітин теки, аренобластоми) з клінікою значної вірилізації, швидким прогресуванням симптомів. На УЗД визначають збільшення одного або обох яєчників;
- прийом статевих гормонів (андрогенів, анаболічних стероїдів, глюкокортикоїдів);
- основні критерії гормональної діагностики ГН-незалежного ПСР – високі показники в крові тестостерону (у разі ПСР за гетеросексуальним типом) або естрадіолу (у разі ПСР за ізосексуальним типом), а також зниження в крові рівнів ФСГ, ЛГ; відсутність підвищення останніх після проби з аналогом гонадоліберину (триптореліном 0,1 мг) через 1 і 4 год після введення препарату.

Неповні форми ПСР

До неповних форм ПСР належать передчасні телархе, адренархе (пубархе) та менархе. Неповні

форми ПСР діагностують у разі передчасного виникнення у дітей вторинних статевих ознак, без інших проявів пубертату; їх вважають варіантами нормального пубертату.

Передчасному телархе (ПТ) властиве збільшення однієї чи обох молочних залоз у дівчаток до 7 років без інших ознак пубертату. Воно може бути варіантом повільно прогресуючого центрального ПСР, особливо якщо розвивається після 2-3 років життя. ПТ спостерігається у 60% дівчаток віком від 6 міс і до 2 років, а поступова регресія може тривати до 6-річного віку, але й може залишатися до пубертату. У таких дітей темпи росту нормальні, кістковий вік не випереджає паспортний, матка і слизова оболонка піхви – у допубертатному стані. У дівчаток із ПТ і наступною передчасною чи ранньою статевою зрілістю кінцевий зріст зазвичай відповідає нормальному середньому материнському зросту, а їхня сексуальна зрілість розцінюється як ранній материнський менструальний вік.

Передчасне адренархе/пубархе (ПА) характеризується появою вторинного статевого оволодіння без інших ознак ПСР у дівчаток віком до 7 років. ПА вважають варіантом норми. У таких осіб пубертат нормальний чи помірно прискорений, кістковий вік (за даними рентгенографії лівої кисті) відповідає паспортному або випереджає його на 1-2 роки відповідно до зросту. Темпи росту нормальні, а інколи зріст випереджає вікові показники. У деяких дітей ПА може поєднуватися з ожирінням, асantosis nigricans та інсулінорезистентністю. Крім того, дівчатка з ПА відносяться до групи ризику виникнення у майбутньому метаболічного синдрому, а після менархе у них може розвиватись оваріальна гіперандрогенія (вірилізація, розлади менструального циклу, безплідність у поєднанні з порушеннями ліпідного обміну та інсулінорезистентністю). Ризик ПА вищий у дітей з малою масою тіла при народженні і швидкою постнатальною прибавкою ваги.

Передчасне ізольоване менархе (ПМ) – це ізольована вагінальна кровотеча у дівчаток віком до 9 років без інших ознак пубертату та випередження кісткового дозрівання. Як правило, епізоди ПМ виникають узимку і не мають циклічного характеру. Концентрація естрадіолу та гонадотропінів у крові – на допубертатному рівні. Найбільш частою причиною ПМ є травма статевих органів чи ятрогенні маніпуляції.

За неповних форм ПСР рівень тестостерону, естрадіолу, ФСГ і ЛГ знаходиться в межах вікової норми. При проведенні проби з аналогом гонадоліберину (дифереліном 0,1 мг) через 1 та 4 год рівень ЛГ залишається в межах допубертатної норми, кількість ФСГ може зростати до рівня, характерного для 2-ї стадії за Таннером.

Лікування

Метою лікування дітей із ПСР є досягнення регресу вторинних статевих ознак, усунення розладів



поведінки, пригнічення прискорених темпів кісткового дозрівання і покращання ростового прогнозу.

Лікування **справжнього (ГН-залежного) ПСР** зумовлене етіологією та темпами статевого розвитку. Першочерговим заходом є усунення причини ПСР.

У разі виявлення пухлин ЦНС при можливості виконують їх хірургічну резекцію (за винятком гартроми), проте видалення пухлини рідко призводить до регресу ПСР. За умови часткової резекції пухлин може бути показана радіаційна терапія. За відсутності показань до оперативного лікування або неможливості його проведення призначають медикаментозну терапію аналогами гонадоліберину (дифереліном).

Критерії призначення медикаментозної терапії ПСР:

- ГН-залежний характер процесу (максимальний рівень ЛГ після стимуляції дифереліном > 10 Од/л);
- кістковий вік випереджує хронологічний більше ніж на один рік;
- підвищення швидкості росту > 2 стандартних відхилень за останній рік перед дослідженням.

Лише за умови підтвердження діагнозу ГН-залежного ПСР розпочинають лікування аналогом гонадоліберину – дифереліном. Використовують лише пролонговані форми препарату, які вводять внутрішньом'язово: диферелін у дозі 3,75 мг 1 раз у 28 днів; у дозі 11,25 мг – 1 раз у 3 міс. Дітям з масою тіла до 30 кг призначають половинну дозу препарату.

Контроль лікування проводять за рівнем естрадіолу: на етапі підбору дози (протягом перших 6 міс) – 1 раз на 3 міс, пізніше – 1 раз на 6 міс. Один раз на рік також контролюють кістковий вік, швидкість росту. Лікування триває до початку пубертату (до 10-11 років).

Терапія **несправжнього (ГН-незалежного) ПСР** також залежить від етіології. Хірургічне лікування здійснюють у разі наявності пухлин гонад, надниркових залоз. При адреногенітальному синдромі показана замісна терапія глюко- та мінералокортикоїдами. За відсутності пухлинного процесу призначають препарати, що впливають на периферичний метаболізм стероїдів – ципротерону ацетат в дозі 25-100 мг/доб. За наявності гіпотиреозу проводять адекватну замісну терапію тиреоїдними гормонами. У дівчаток із надлишком естрадіолу (в т.ч. зумовленим синдромом Мак К'юна-Олбрайта) застосовують інгібітори ароматази – тестолактон (теслак), що

блокує конверсію тестостерону в естрадіол і продукцію естрадіолу фолікулярними кістами. Препарат призначають у початковій дозі 10 мг/кг/доб за два-три прийоми, при необхідності дозу підвищують з інтервалом у 3-4 тиж до 40 мг/кг/доб; добову дозу вводять за чотири прийоми.

Лікування **неповних форм ПСР** не проводиться. У разі виникнення ПА у дітей з ожирінням, метаболічним синдромом лікувальні заходи спрямовують на нормалізацію маси тіла. Враховуючи можливість трансформації неповних форм ПСР у ГН-залежний ПСР, таким пацієнткам необхідне ретельне динамічне спостереження.

Література

1. Наказ МОЗ України від 27.04.06 № 354 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія». Передчасний статевий розвиток».
2. Disorders of Puberty. Larsen: Williams Textbook of Endocrinology, 10th Edition. 2003: 1203-1239.
3. Tanner J.M. Growth of Adolescents. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1962.
4. Marshall W.A., Tanner J.M. Variations in pattern of pubertal changes in girls.
5. Archives of Disease in Childhood, London, June 1969, 44 (235): 291-303.
6. Fenton C. et al. Precocious Pseudopuberty. www.emedicine.com.
7. Ghai K., Rosenfield R. Disorders of Pubertal Development: Too Early, Too Much, Too Late or Too Little. Adolescent Medicine: State of the Art Reviews. 1994; 5: 19-35.
8. Kaplowitz P. et al. Precocious Puberty. www.emedicine.com
9. Nathan B., Palmert M. Regulation and Disorders of Pubertal Timing. Endocrinology and Metabolism Clinics. 2005; 34.
10. Saenger P. Overview of Precocious Puberty. 2006. www.uptodate.com.
11. Volta C., Bernasconi S., Cisternino M. et al. Isolated premature thelarche and thelarche variant: clinical and auxological follow-up of 119 girls. J. Endocrinol. Invest. 1998; 21: 180-183.
12. Salardi S., Cacciari E., Mainetti B., Mozzanti L., Pirazzoli P. Outcome of premature thelarche: relation to puberty and final height. Arch. Dis. Child. 1998; 79: 173-174.
13. Haber H.P., Wollmann H.A., Ranke M.B. Pelvic ultrasonography: early differentiation between isolated premature thelarche and central precocious puberty. Eur. J. Pediatr. 1997; 156 (1): 78-79.
14. Uwaifo G.I., Sarlis N.J. McCune-Albright Syndrome. <http://www.emedicine.medscape.com>.



Сучасні аспекти застосування лютеїнізуючого гормону при стимуляції яєчників

В Амстердамі (Нідерланди) 28 червня 2009 р. в рамках щорічного Міжнародного конгресу Європейської асоціації людської репродукції та ембріології (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE), проходив сателітний симпозиум компанії Мерк Сероно (Merk Serono) – визнаного світового лідера з питань лікування безпліддя.

Професор Барт Фаузер (університет Утрехта, Нідерланди), голова симпозиуму, головним дослідницьким інтересом якого є патофізіологія функції яєчників людини, виступив перед делегатами з привітальним словом. У своєму виступі звернув увагу на те, що роль лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого (ФСГ) гормонів у розвитку фолікула вивчається вже майже півстоліття, однак практичні аспекти клінічного застосування ЛГ при стимуляції яєчника ще досі залишаються не вирішеними. Хоча застосування ЛГ при гіпогонадотропному гіпогонадизмі вважається важливим, дотепер остаточно ще не визначена його необхідна доза для жінок із дефіцитом власного ЛГ. Залишається відкритим і потребує подальшого вивчення також питання щодо використання ЛГ замість ФСГ для стимуляції фолікула в пізній фазі його розвитку та необхідності додаткового його призначення конкретній групі пацієнток, зокрема жінкам старшого віку.

Отже, мета симпозиуму полягала в тому, щоб узгодити позиції вчених із таких питань:

- молекулярна та функціональна взаємодія між молекулами, що забезпечують діяльність ЛГ у порожнині фолікула;
- використання рекомбінантного людського ЛГ (р-ЛГ) для окремих груп пацієнтів та його вплив на геномний профіль ооцитів;
- результати застосування рекомбінантного людського ФСГ (р-лФСГ) та р-ЛГ у співвідношенні 2:1.

Результати останніх досліджень щодо цитологічної та молекулярної взаємодії ЛГ та експресії рецепторів ЛГ у клітинах гранульози представив **професор Клаус Ідінг Андерсен (Копенгаген, Данія)**, який понад чверть віку працює над вирішенням проблем людського безпліддя та допоміжних репродуктивних технологій.

На початку виступу професор нагадав присутнім про існуючий механізм перетворення

холестерину в прогестерон за участю 3 β -гідроксистероїддегідрогенази (3 β -HSD). Сміт та співавтор. (1993) довели, що ЛГ чи хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ) не може конвертувати прогестерон в естрадіол у фолікулі, оскільки для цього необхідний фермент P450-17 α , наявний тільки у клітинах інтерстицію, тобто за межами фолікула.

Як регулюється продукція прогестерону під час контрольованої стимуляції яєчника, показано на рисунку 1.

Гранульозні та тека-клітини здатні виробляти прогестерон, проте людський фолікул не може конвертувати прогестерон у зворотному напрямку, тобто в естрадіол. Отже, прогестерон – це кінцевий продукт фолікулів. Іншим кінцевим продуктом є естрадіол, який виробляється шляхом перетворення холестерину, прегненолону та андрогенів у тека-клітинах. Потім андрогени дифундують до порожнини фолікула, де перетворюються на естрогени під дією ферменту ароматази, яка міститься виключно у клітинах гранульози.

При застосуванні ФСГ та ЛГ під час контрольованої гіперстимуляції яєчника ЛГ підвищує експресію 3 β -HSD інтерстиціальними клітинами яєчника, а ФСГ стимулює експресію цього ферменту клітинами гранульози. Таким чином, використання ФСГ і ЛГ підсилює здатність фолікула виробляти прогестерон.

Відомо, що рецептори ФСГ представлені виключно в клітинах гранульози. Рецептори ЛГ експресуються на тека-клітинах на ранніх стадіях розвитку фолікула, пізніше – на клітинах гранульози. Професор Андерсен досліджував, як зарано експресуються рецептори ЛГ на гранульозних клітинах у людських фолікулах. Кріоконсервація тканин людського яєчника з репродуктивною метою дала можливість дослідити фолікулярну рідину та клітини гранульози, починаючи з малих антральних фолікулів (9 мм і менше). Результати дослідження експресії рецепторів ЛГ у незрілих гранульозних клітинах жінок при природному менструальному циклі свідчать, що РНК – месенджер рецепторів ЛГ (маркер для рецепторів ЛГ) – міститься навіть у малих антральних фолікулах. Отже, ЛГ може впливати на розвиток людських фолікулів, навіть коли їх діаметр становить лише декілька міліметрів.



Хіракава та співавт. (2002) стимулювали клітини Лейдіга, що містять рецептори ЛГ/ХГЛ, за допомогою ХГЛ. Дослідники виявили, що кількість прогестерону, який виробляють ці клітини, прямо співвідноситься з кількістю рецепторів ЛГ/ХГЛ на клітинах. Це є свідченням того, що чим вищий ступінь експресії рецепторів ЛГ, відповідно тим більше виробляється цАМФ та прогестерону.

Однак все ще не досліджено, яким чином можуть впливати інші гонадотропіни на рецептори ЛГ.

Враховуючи те, що в природному циклі ЛГ виділяється гіпофізом в пульсовому режимі, закономірно виникає питання щодо можливого впливу способу введення ЛГ під час контрольованої гіперстимуляції яєчника на клітинну реакцію, тому що вона дуже різниться. Дослідженнями фармакокінетики р-ЛГ виявлено, що при щоденному введенні рівень ЛГ у сироватці крові максимально підвищувався та ніколи не знижувався до нуля. Це вказує на те, що час періоду напіврозпаду гормону становить трохи менше 24 год. (довше, ніж вважалося раніше) та призводить до незначного накопичення його у крові.

Менон і співавт. (2005) дослідили, що після активації рецепторів ЛГ за допомогою ХГЛ відбувається пригнічення їх активності під дією ферменту, що також залучений до синтезу холестерину. Хоча цей процес ще не зовсім зрозумілий, спеціалісти вважають, що це може бути захисним механізмом для запобігання виснаження холестерину у клітинах гранульози.

Враховуючи все вище сказане, можна зробити наступні висновки.

- Рецептори ЛГ представлені навіть у маленьких фолікулах людського яєчника.
- Рецептори ЛГ беруть участь у регуляції вироблення прогестерону як на ранній, так і на пізній стадіях розвитку фолікула.
- Прогестерон є кінцевим продуктом фолікула і надалі не може оброблятися у фолікулі.
- Динаміка пригнічення активності рецепторів ЛГ та його вплив на розвиток фолікула потребує подальшого дослідження.

Доктор Ернесто Бош (університет Валенсії, Іспанія), який є постійним оглядачем питань стосовно репродукції людини, фертильності та безпліддя, розповів про клінічні аспекти використання р-ЛГ у групі пацієток із субоптимальною відповіддю.

Визначення субоптимальної відповіді

Обговорювалося визначення субоптимальної відповіді у відношенні щодо лікування безпліддя та було наголошено, що коли кількість отриманих ооцитів нижче семи, рівень можливості завагітніти знижується; як і тоді, коли жінка старше 35 років.

Результати досліджень з приводу додаткового призначення ЛГ у процедурі екстракорпорального запліднення (IVF) і з ембріотрансфером або у процедурі введення сперматозоїда безпосередньо у цитоплазму ооциту (ICSI) досить різняться і через нестачу доказів залишаються без остаточного висновку. Існуючі на сьогодні положення стосовно цього питання включають наступне.

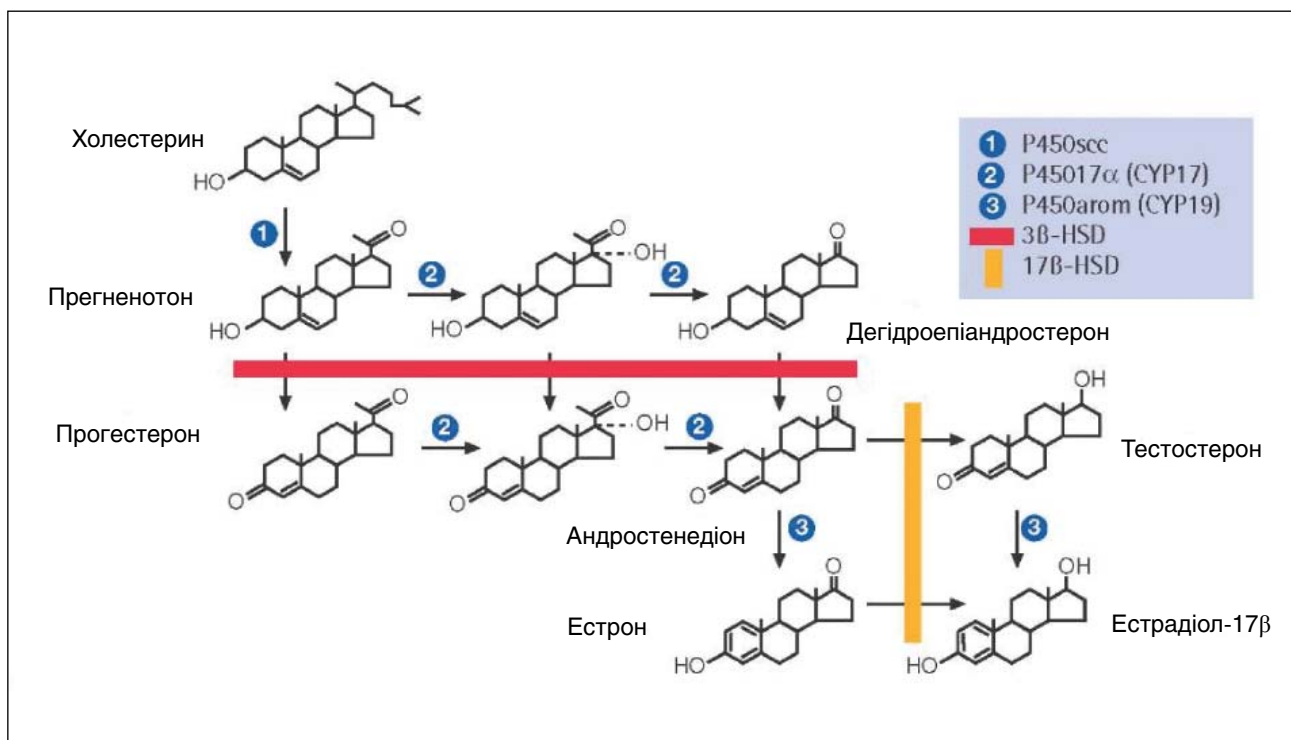


Рис. 1. Механізм регуляції виділення прогестерону під час контрольованої стимуляції яєчника



Таблиця 1. Результати досліджень застосування рЛГ в осіб зі слабкою відповіддю на стимуляцію ФСГ

Автор, рік дослідження	Група обстежених	Результати
Lisi et al., 2001	Пацієнтки, які потребували > 3000 МО рФСГ	Підвищення частоти клінічної вагітності при додаванні рЛГ
Ferraretti et al., 2004	Пацієнтки, у яких порушується зростання фолікула	Кращі результати імплантації та частота вагітності при додаванні рЛГ у порівнянні зі збільшеною дозою рФСГ чи додаванням лМГ
De Placido et al., 2005	Пацієнтки з недостатньою відповіддю після 7 днів прийому рФСГ	Краща відповідь яєчників та частота настання вагітності при додаванні рЛГ порівняно зі збільшеною дозою рФСГ
Ruvolo et al., 2007	Пацієнтки, які потребували > 3000 МО рФСГ	Підвищення частоти імплантації та вагітності при додаванні рЛГ. Зниження частоти апоптозу. Нижчий рівень апоптозу клітин кумулюсу у групі з призначенням комбінації рФСГ та рЛГ

- Наявність користі тільки для специфічної групи пацієнток.
- Потенційна користь в осіб із низькою/недостатньою відповіддю.
- Показанням може бути глибоке пригнічення ЛГ при довготривалому прийомі агоністів гонадоліберину.
- Можливе покращання кінцевих результатів у пацієнток старше 35 років.

Додавання ЛГ необхідне лише для групи населення з субоптимальною відповіддю, наприклад для осіб віком старше 35 років.

Низку випробувань було проведено для порівняння результатів використання рФСГ разом із рЛГ та введенням лише одного рФСГ. У системному огляді та метааналізі, представлених Kolibianakis et al. (2007) [4], не виявлено суттєвої різниці між цими протоколами. За даними Кокранівського огляду (Mochtar et al., 2007), загальна кількість вагітностей за результатами клінічних досліджень у пацієнток з поганою відповіддю свідчить про наявні переваги для жінок, яким додавали ЛГ, в порівнянні з тими, кому призначали тільки ФСГ. Іншими дослідженнями, до яких залучали жінок зі слабкою відповіддю на ФСГ, встановлено, що у всіх випадках переваги у термінах яєчкової відповіді, кількості імплантацій та вагітностей спостерігалися за умов, коли до ФСГ додавали рЛГ.

У дослідженні, яке проводив Ferraretti et al. (2004) [6], жінок із недостатньою відповіддю на ФСГ на фоні даун-регуляції агоністами гонадотропін-рилізінг гормону (а-ГнРГ) з відсутністю росту фолікулів рандомізували на три групи. Пацієнтки групи А отримували збільшену дозу ФСГ; пацієнткам групи В додавали, крім рФСГ, ще рЛГ; в групі С додатково з рФСГ застосовували менопау-

зальний гонадотропін людини (лМГ). Контрольну групу (D) становили 54 жінки, які не потребували підвищення дози ФСГ. У групі пацієнток, які отримували рЛГ, частота вагітностей та імплантацій була статистично вищою порівняно з групами А та С і не відрізнялася від такої у контрольній групі (в осіб з нормальною відповіддю на стимуляцію). Кількість живонароджених дітей була однаковою у групах В та D, аналогічний показник у групах А та С був наполовину менший. У цих групах осіб з недостатньою відповіддю на стимуляцію ФСГ додаткове призначення ЛГ було більш ефективним, ніж збільшення дози рФСГ чи додавання лМГ.

У жінок старшого віку спостерігалось статистично значне підвищення рівня імплантації в підгрупі, яка отримувала ЛГ.

Прогнозування недостатньої відповіді на стимуляцію яєчників

Спільним фактором усіх жінок, що брали участь у цих дослідженнях, була недостатня відповідь яєчників на стимуляцію ФСГ. Було б дуже корисним, якби фактор, що визначає слабку відповідь, можна було виявити ще до призначення контрольованої гіперстимуляції яєчника. Alviggi et al. (2009) [7] нещодавно досліджували три групи жінок, яким проводили контрольовану гіперстимуляцію яєчника на фоні тривалого прийому а-ГнРГ при застосуванні різних доз ФСГ, залежно від рівня їх відповіді. Пацієнтки групи А отримували > 3500 МО ФСГ.; групи В – 2000-3500 МО, а групи С – < 2 000 МО. Результати показали, що в групі жінок, яким призначали найвищу дозу ФСГ (> 3500 МО), близько третини (31,8%) мали загальний поліморфізм ЛГ або варіант ЛГ, відомий як γ - β LN. Тільки 6,7% осіб групи В мали цей варіант, в групі С його не виявили. Слід зазначити, що у тих жінок, які отримували найвищі дози



ФСГ, була найслабша відповідь на стимуляцію яєчника та найнижча частота вагітностей. Автори дійшли висновку, що саме жінки з поліморфізмом ЛГ можуть бути кандидатами для додавання ЛГ у протокол лікування.

Ефект додавання ЛГ у жінок старшого віку

Питання стосовно ефекту, який очікується при додаванні ЛГ жінкам старше 35 років та причини недостатньої відповіді на стимуляцію саме у цієї категорії пацієнток залишаються дискусійними. У дослідженнях, які оцінюють ефект призначення ФСГ у поєднанні з ЛГ порівняно із застосуванням тільки ФСГ в протоколах контрольованої гіперстимуляції яєчника у молодих пацієнток, різниці клінічних результатів не виявлено. Проте аналогічні дослідження серед пацієнток старшого репродуктивного віку показали певну перевагу при включенні ЛГ у схему гіперстимуляції. У дослідженні, яке презентували вчені Американського товариства репродуктивної медицини у Сан-Франциско (2008) [8], порівнювали дві групи жінок: <35 років та 35-39 років. Обидві групи розподілили на дві: в одній жінки отримували обидва гормони – ФСГ та ЛГ, а в іншій – лише ФСГ. У жінок <35 років, не було виявлено відмінностей у кількості ооцитів, перенесених ембріонів чи випадках розвитку синдрому гіперстимуляції яєчників. У той же час серед пацієнток старшого віку (35-39 років), особи, у схему лікування яких був включений ЛГ, мали меншу кількість отриманих ооцитів, проте статистично значиме збільшення рівня запліднення. У молодших жінок не було відмінностей між показниками імплантації та вагітності залежно від схеми контрольованої гіперстимуляції яєчника. У старших жінок виявлено статистично значиме збільшення частоти імплантації та вагітності саме у осіб, які отримували ЛГ.

Чому пацієнтки старшого віку можуть отримати користь від призначення ЛГ?

З віком спостерігаються певні зміни у функціонуванні яєчників, що може зумовлювати різні шляхи проведення контрольованої гіперстимуляції яєчників. Ці зміни включають:

- нездатність повторно входити у мейоз в метафазі I (мейотична здатність);
- нижчий рівень фертильності;
- нижчий рівень дроблення;
- більш часті зупинки розвитку зародка на стадії морули;
- зменшення розростання бластоцисти;
- підвищений ризик анеуплоїдії;
- підвищена частота викиднів еуплоїдних ембріонів (дефекти цитоплазми);

Підвищення рівня ФСГ в ранній фолікулярній фазі не супроводжується аналогічним зростанням виділення ЛГ старіючим яєчником, що зумовлює певні зміни у фолікулярній динаміці: скорочення фолікулярної фази та розвиток фолікулів меншого діаметра.

Призначення ЛГ донорам яйцеклітин

На сьогодні є результати лише кількох досліджень стосовно використання ЛГ у жінок-донорів ооцитів (рис. 2). Дослідження Acevedo et al. (2004) [12] показало статистично значиме збільшення рівня запліднення при процедурі ICSI, коли донори ооцитів отримували ЛГ разом із ФСГ. Одночасно вчені відмітили більш високу частоту імплантації та клінічної вагітності, хоча ці відмінності не досягли статистичної значимості. Слід детальніше дослідити це питання для того, щоб диференціювати вплив ЛГ на стан рецепторного апарату ендометрія від ефекту ЛГ безпосередньо на фолікул. Ернесто Бош навів ретроспективні клінічні дані відділу репродукції людини при університеті Валенсії за 2006-2008 рр., які показали, що саме призначення ЛГ разом з ФСГ робило протокол стимуляції донорів найбільш ефективним за показниками частоти вагітностей. Це було більш ефективним, ніж введення тільки ФСГ, ФСГ плюс ЛМГ чи тільки ЛМГ.

Висновки

1. Існуючі на сьогодні докази свідчать, що призначення ЛГ може покращати результати у конкретній групі пацієнток, які проходять курс контрольованої гіперстимуляції яєчників для проведення процедури IVF-ET/ICSI:

- пацієнтки, які потребують використання високих доз гонадотропінів;
- пацієнтки з недостатньою відповіддю на введення тільки ФСГ (такі особи виявляються шляхом визначення поліморфізму ЛГ).

2. У яєчнику з віком відбуваються ендокринологічні зміни, що призводять до:

- раптового зниження рівня андрогенів у сироватці крові;
- зниження відповідної реакції андрогенів при стимуляції ФСГ.

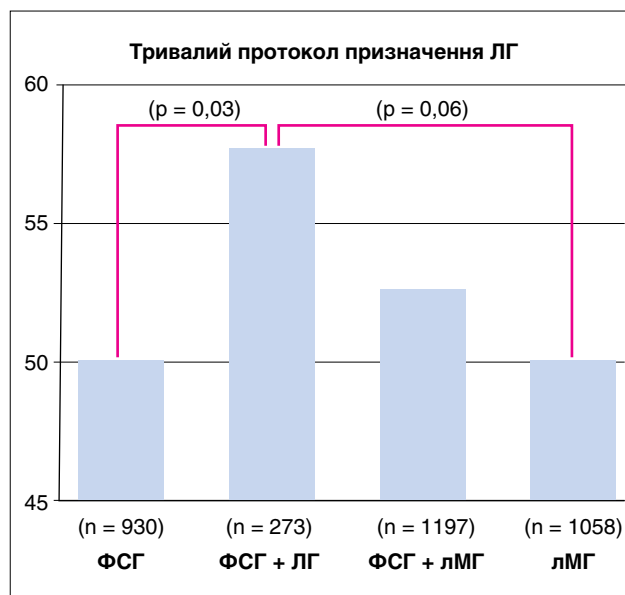


Рис. 2. Частота клінічної вагітності у реципієнтів за різними протоколами стимуляції донорів



3. Введення ЛГ посилює вироблення андрогенів у фолікулах, з наступною їхньою конвертацією у естрогени за участю ароматаз.

4. Існує нагальна необхідність визначення біологічних/генетичних маркерів, що здатні визначити, які саме пацієнти отримуватимуть найбільшу користь від додавання ЛГ при контрольованій стимуляції яєчників, включаючи:

- показники оваріального резерву яєчника, наприклад співвідношення ФСГ до ЛГ;
- визначення антимюллерівського гормону (АМГ) та базові рівні андрогену;
- ідентифікацію поліморфізму рецепторів ЛГ.

Доктор Клаус Бюглер (Ганновер, Німеччина) займається дослідженнями у галузі ендокринології, репродуктивної медицини та ендометріозу понад 25 років. Вчений оприлюднив клінічні результати мультицентрового спостережувального дослідження щодо використання нового поєднання р-лФСГ та р-лЛГ у співвідношенні 2:1 у допоміжних репродуктивних технологіях.

Історичні передумови

Досліди щодо стимуляції яєчників проводяться впродовж останніх 50 років, і сучасна сягнула далеко: від перших (сечових) людських гонадотропінів, отриманих у 1960 р. аж до рекомбінантних людських гонадотропінів.

Кому потрібний ЛГ?

Важливість ЛГ у процесах стероїдогенезу, фолікулогенезу та дозріванні ооцита не викликає сумніву. Більшість кандидатів для контрольованої стимуляції яєчників не потребують введення в організм ЛГ, проте існують деякі особи, у яких призначення ЛГ має певні переваги.

У контексті додавання ЛГ у схему стимуляції дієвість різних доз цього гормону визначали шляхом проведення клінічних випробувань. Аналогічні клінічні дослідження було необхідно провести для визначення пацієток, які можуть отримати певні переваги від використання ЛГ [13, 14].

Яким пацієнтам слід призначити ЛГ?

- важливим є рівень ЛГ у сироватці крові щонайменше 0,5 МО/л;
- насичення рецепторів повинно бути не більше 1 %;
- тільки специфічні, окремі групи пацієток, які потребують застосування допоміжних

репродуктивних технологій, можуть отримати користь від призначення рЛГ;

- нормогонадотропні жінки з резистентністю яєчників і субоптимальною відповіддю на ФСГ
- пацієтки старше 35 років;
- погані відповідачі, яких лікують за допомогою антагоністів ГнРГ;
- особи з високими ендогенними рівнями ЛГ після даун-регуляції.

Спостережувальне дослідження нової комбінації р-лФСГ/р-лЛГ

Спостережувальне дослідження, на основі даних RecDate, отриманих у період з жовтня 2007 по листопад 2008 р, охоплювало 857 пацієток у 19 центрах Німеччини, які отримували поєднанні рФСГ та рЛГ у співвідношенні 2:1 (табл.2).

Дві третини пацієток у процедурах екстракорпорального запліднення отримували а-ГнРГ за довгим протоколом, тривалість якого була приблизно на два дні довше, ніж для протоколу з ант-ГнРГ. Втім призначена кількість одиниць р-лФСГ була майже ідентичною.

Більшість (60%) жінок отримували комбінацію р-гФСГ та ЛГ у дозі 150 МО ФСГ та 75 МО ЛГ, 30% осіб отримували 300 МО ФСГ та 150 МО ЛГ, 10% учасниць приймали інше поєднання. Близько 40% жінок отримували комбінацію гормонів вже у першому циклі. Найбільш частою (37,1%) причиною призначення комбінації гормонів була очікувана недостатня відповідь на стимуляцію одним препаратом. Серед інших причин були: низький рівень ЛГ (19%), старший вік (12,5%), ультрадовгий протокол у пацієток з ендометріозом (9,27%) та синдром полікістозних яєчників (6,45%). До інших факторів були віднесені пацієтки (15,73%), які отримували комбінацію гормонів під час свого першого циклу. Результати дослідження наведені в таблиці 3.

У 62,8% жінок було перенесено по два ембріони. Лише у 0,27% осіб виявлено розвиток синдрому гіперстимуляції яєчників III ступеня, а у 0,67% – позаматкова вагітність. Рівень клінічної вагітності складав 27,5%. Цей показник не може вважатися надто низьким, оскільки близько 60% цих пацієток були старше 35 років.

Таблиця 2. Неекспериментальне дослідження поєднання рФСГ та рЛГ у співвідношенні 2:1

Середній вік (роки)	Жінки віком старше 35 років (%)	Методи лікування (%)			Причини призначення р-лФСГ/р-лЛГ (к-сть пацієнтів)	
		ICSI	IVF	Невідомий	Погана відповідь	Низький рівень ЛГ
34,78	58,7	73	22,7	4,3	303	107

Pergoveris™

(follitropin alfa and lutropin alfa for injection)

Первое рекомбинантное уравнение

$p(\text{ЧФСГ} + \text{ЧЛГ})$



- идеальная комбинация двух рекомбинантных гонадотропинов
- постоянство состава и высокая степень очистки
- удобство введения в одной инъекции

Merck Serono | Лидер инноваций в лечении бесплодия



Эксклюзивный дистрибьютор
в Украине ООО «СОНА-ФАРМ»
03038, Украина, г. Киев, ул. Николая Гринченко, 4
тел.: +380 44 495 10 14, факс: +380 44 495 10 15
office@sona-pharm.com.ua; www.sona-pharm.com.ua





Таблиця 3. Кінцеві результати лікування безпліддя

Індукція овуляції	96,4%
Відновлення ооцитів	93,4%
Середня кількість відновлених ооцитів (n)	8,6
Середня кількість дозрілих ооцитів (n)	6,6
Розвиток до стадії 2-PN	62,5%
Здійснення переносу ембріонів	89,2%

Незважаючи на те, що це дослідження не було рандомізованим порівняльним, все ж його результати відображають звичайну клінічну практику допоміжних репродуктивних технологій у Німеччині та пропонують звернути увагу на використання нової поєднаної комбінації гормонів. Для більшості пацієнок (90%), достатнім було призначення 1-2 ампул на день.

Таким чином поєднання рФСГ та рЛГ у співвідношенні 2:1 є зручним для пацієнок, а також ефективним щодо досягнення клінічних вагітностей та має відмінний профіль безпечності.

Висновки

Потребують призначення ЛГ та отримають переваги від комбінації рФСГ і рЛГ у співвідношенні 2:1 такі пацієнтки:

- 35 років і старше;
- із поганою відповіддю у попередніх циклах;
- із низьким рівнем ЛГ;
- у котрих антимюллерівський гормон < 1 нг/мл (антимюллерівський гормон показує міру резерву яєчників);
- із рівнем ФСГ >10 мМО/мл;
- у яких кількість антральних фолікулів < 4 (ще один показник резерву яєчників);
- після застосування протоколу довготривалої даун-регуляції, наприклад хворі на ендометріоз.

Література

1. Smyth CD et al. Ovarian thecal/interstitial androgen synthesis is enhanced by follicle-stimulated paracrine mechanism. *Endocrinology* 1993; 133(4):1532-38.
2. Hirakawa T, Galet C, Ascoli M. MA-10 cells Transfected with the Human Lutropin/Choriogonadotropin Receptor: A Novel Experimental Paradigm to

Study the Functional Properties of the hLHR. *Endocrinology* 2002; 143(3):1026-35.

3. Menon KM, Nair AK, Wang L. A Novel Post-Transcriptional Mechanism of Regulation of Luteinizing Hormone Receptor Expression by an RNA Binding Protein from the Ovary. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 246(1-2):135-41.

4. Kolibianakis EM, Kalogeropoulou L, Griesinger G, et al. Among patients treated with FSH and GnRH analogues for in vitro fertilization, is the addition of recombinant LH associated with the probability of live birth? *Hum Reprod Update* 2007; 13(5):445-52.

5. Mochtar MH, Van der Veen F, Ziech M, et al. Recombinant Luteinizing Hormone (LH) for controlled ovarian hyperstimulation in assisted reproductive cycles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007; Issue 2.

6. Ferraretti AP, Gianaroli L, Magli MC, et al. Exogenous Luteinizing Hormone for Controlled Ovarian Hyperstimulation in Assisted Reproduction Techniques. *Fertil Steril* 2004; 82(6):1521-26.

7. Alviggi C, Clarizia R, Pettersson K, et al. Suboptimal response to GnRHa long protocol is associated with a common LH polymorphism. *Reproductive BioMedicine Online* 2009; 18(1):9-14.

8. Bosch E, et al. Clinical Implications on the Utilization of r-LH in Suboptimal Patient Populations. Presented at the American Society of Reproductive Medicine meeting, San Francisco, USA 2008.

9. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen Levels in Adult Females: Changes with Age, Menopause and Oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):3847-53.

10. Welt CK, Jimenez Y, Sluss PM, et al. Control of estradiol secretion in reproductive ageing. *Human Reprod* 2006; 21(8):2189-93.

11. Bosch E, Bosch-Bastida E, Rodriguez-Ineba A, et al. Correlation between follicular LH and oocyte maturity and fertilization. Looking for the 'LH Window'. *Fertil Steril* 2007; 88(Suppl 1):S146-7.

12. Acevedo B, Sanchez M, Gomez JL, et al. Luteinizing hormone supplementation increases pregnancy rates in gonadotropin-releasing hormone antagonist donor cycles. *Fertil Steril* 2004; 82(2):343-7.

13. Alviggi C, Clarizia R, Mollo A, et al. Who needs LH in ovarian stimulation? *Reproductive BioMedicine Online* 2006; 12(5):599-607.

14. Humaidan P. To add or not to add LH: comments on a recent commentary. *Reproductive BioMedicine Online* 2006; 12(3):284-5.

15. Ludwig M, Rabe T, Buhler K, et al. Efficacy of recombinant human FSH in comparison to urinary hMG following a long down-regulation protocol - an analysis of 24,764 ART cycles in Germany. *Journal fur Reproduktionsmedizin und Endokrinologie* 2004; 4.