

© М. А. Тарасова

ГУ НИИ акушерства и гинекологии
им. Д. О. Отта СЗО РАМН

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ПОЛОВЫХ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ И ИХ АНАЛОГОВ С КОНТРАЦЕПТИВНОЙ И ЛЕЧЕБНЫМИ ЦЕЛЯМИ

УДК: 618.1-085+618.177-021.6]:615.256.51/.52

■ В статье приведен обзор исследований контрацептивных и неконтрацептивных свойств эстроген-гестагенных и гестагенных препаратов у разных категорий женщин — в старших возрастных группах, больных с миомой матки, сахарным диабетом, при ожирении, при синдроме поликистозных яичников и предменструальном синдроме, которые выполнены в НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. Представлены данные о терапевтической эффективности препаратов, обусловленной их антигонадотропным, эстрогенным, гестагенным, антиандрогенным и антиминералкортикоидными свойствами у больных с гинекологической патологией. Проанализированы потенциальные риски осложнений, связанных с применением половых стероидных гормонов и их аналогов, и возможности их снижения с учетом возраста, индекса массы тела, факторов риска тромбофилии и имеющейся соматической патологии.

■ **Ключевые слова:** женские болезни; экстрагенитальные болезни; контрацепция; контрацептивные средства женские; гормоны; половые стероиды.

Развитию гормональной контрацепции способствовали не только научные достижения в области эндокринологии и фармакологии, появление технологий для производства синтетических стероидов, но и изменение взглядов на охрану репродуктивного здоровья, профилактику аборт и регуляцию фертильности. Основная задача — достижение надежного контрацептивного эффекта — первоначально была решена за счет высокодозированных препаратов. Их применение показало, что синтетические стероиды обладают дозозависимым тромбофилическим и атерогенным действием и повышают риски тромботических осложнений. Следующий этап в развитии гормональной контрацепции привел к снижению дозы эстрогенов и синтезу прогестагенов, имеющих высокую аффинность к прогестероновым рецепторам, низкую андрогенность, а также антиандрогенные и антиминералкортикоидные свойства. Это, в свою очередь, не только повысило безопасность препаратов, но и расширило их клинико-фармакологические эффекты и возможности использования в лечебных целях. Сочетание контрацептивных и неконтрацептивных свойств эстроген-гестагенных и гестагенных препаратов стало основным принципом их рационального применения у женщин с гинекологическими и эндокринными заболеваниями.

В НИИ акушерства и гинекологии имени Д. О. Отта РАМН исследования эффективности и механизма действия гормональных контрацептивов началось с середины 70-х гг. прошлого столетия [5, 6]. В течение последних 15 лет сотрудниками института под руководством академика РАМН Э. К. Айламазяна выполнен комплекс исследований по изучению контрацептивных и неконтрацептивных свойств половых стероидных гормонов и их аналогов у разных категорий женщин — в старших возрастных группах [3, 4, 16, 17, 18, 20, 23], больных с миомой матки [19, 36, 26], сахарным диабетом [7, 8, 9, 11], при ожирении [3, 10], синдроме поликистозных яичников [1, 2, 3, 13, 14, 15] и предменструальном синдроме [12, 21, 22]. В настоящем обзоре приведены основные результаты этих исследований, их научная и практическая значимость.

Гормональная контрацепция у женщин старших возрастных групп

У женщин старше 35–40 лет возрастает частота соматической и гинекологической патологии, невынашивания и искусственного прерывания беременности, хромосомной патологии плода, повышается уровень материнской и перинатальной смертности. В этом возрасте сохраняется фертильность и в то же время нарастают проявления овариальной недостаточности [3, 4, 18]. В перименопаузе нарушается основной алгоритм функционирования репродуктивной системы — цикличность секреции эстрадиола, прогестерона, ингибина и активина яичниками, а также гонадотропных гормонов гипофизом. В яич-

никах уменьшается число фолликулов и, соответственно, число гранулезных и тека-клеток, которые являются важнейшей детерминантой гормональной функции яичников и времени наступления менопаузы. Возрастные изменения первоначально проявляются повышением частоты лютеиновой недостаточности, которая выявляется у каждой третьей женщины старше 35 лет и более чем в 60% овуляторных циклов у женщин 45–49 лет; затем — нарастанием ановуляции и эстрогенной недостаточности. Среди потенциально фертильных женщин 35–39 лет содержание эстрадиола менее 300 пмоль/л выявлено в 12,2% циклов, в группе 40–45 лет — 20,9%, а в возрасте более 45 лет — в 31,3% менструальных циклов. Повышение базального уровня ФСГ, увеличение соотношения ФСГ/ЛГ до 1,5–2,0 и эпизодическое снижение содержания эстрадиола в крови отражают прогрессирующее истощение фолликулярного аппарата яичников. На фоне гормональных изменений в период перименопаузы достоверно возрастает частота дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК), гиперплазии эндометрия, миомы матки, функциональных кист яичников и проявлений гипоестрогемии.

Применение половых стероидных гормонов в старшем репродуктивном и перименопаузальном возрасте дает возможность решать комплексную задачу — обеспечение предохранения от беременности и коррекцию гормональной недостаточности яичников [3, 18, 33]. Замещение дефицита прогестерона и эстрогенов используется для профилактики и лечения ДМК, гиперпластических процессов эндометрия, ранних проявлений климактерического синдрома, остеопенического синдрома [3, 29, 37, 31]. Не менее чем у трети женщин старше 35 лет имеются сочетанные контрацептивные и лечебные показания для применения эстроген-гестагенных препаратов.

Исследованы возрастные особенности гемостаза и липидного обмена и их влияние на тромботический и атерогенный риск при приеме гормональных контрацептивов [17, 16, 20, 23,]. Мутация фактора V Лейден, при наличии которой относительный риск тромбозов увеличивается в 8–30 раз, а у гомозигот — до 100 и более раз, выявлена у обследованных 5,3% женщин [18, 23, 34, 28]. У женщин старшего репродуктивного возраста (35–39 лет) без генетических и приобретенных факторов риска тромбофилии (мутация фактора V Лейден, интенсивное курение, тромбозы в анамнезе, тяжелая экстрагенитальная патология с сосудистыми осложнениями) не выявлено значимых изменений показателей плазменного звена гемостаза и внутрисосудистой активации тромбоцитов [16, 20, 18, 23]. У жен-

щин 40–50 лет отмечено увеличение активности фактора VIII ($151,9 \pm 10,4\%$ против $125,1 \pm 7,8\%$ у женщин 20–30 лет; $p < 0,05$), содержания фибриногена в плазме ($2,7 \pm 0,2$ г/л и $3,4 \pm 0,2$ г/л соответственно; $p < 0,05$) и повышение внутрисосудистой активации тромбоцитов. Лабораторным маркером, ассоциированным с наличием аномалии гена фактора V, является сниженный индекс резистентности к активированному протеину С ($2,1 \pm 0,2$ г/л — при наличии; $2,7 \pm 0,1$ г/л — при отсутствии мутации; $p < 0,01$) [17]. В результате проведенных исследований определены основные группы, которым необходим скрининг на мутацию фактора V Лейден перед приемом комбинированных контрацептивов: это женщины с отягощенным тромбозами семейным и личным анамнезом, привычным невынашиванием, а также со сниженным индексом резистентности к активированному протеину С (АПС).

При оценке показателей липидного обмена у практически здоровых женщин 35–49 лет выявлены изменения в содержании липопротеидов и апопротеинов в крови [20]. Пограничный уровень общего холестерина (ОХС) установлен у 42,3% женщин, умеренно повышенный — у 17,5%, содержание триглицеридов более 1,54 ммоль/л — у 16,8%, ЛПВП менее 1,68 ммоль/л — у 61,3%, ЛПНП более 4,5 ммоль/л — у 40,9% и ЛПОНП выше чем 1,1 ммоль/л — у 8,7% обследованных женщин. У женщин 35–49 лет по сравнению с группой 20–30 лет повышено соотношение ЛПНП/ЛПВП ($3,1 \pm 0,2$ против $1,0 \pm 0,4$; $p < 0,001$) и коэффициент атерогенности ($3,5 \pm 0,3$ против $2,7 \pm 0,3$; $p < 0,05$) и увеличено содержания в плазме апопротеина В — белка атерогенных фракций липопротеидов ($1,0 \pm 0,1$ против $0,8 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$). Повышение соотношения ЛПНП/ЛПВП является наиболее ранним признаком возрастных изменений липидного обмена. Установлены прямые корреляции между активностью фактора VII и коэффициентом атерогенности; уровнем фибриногена в плазме крови и соотношением ЛПНП/ЛПВП; отрицательные корреляции активности антитромбина III с содержанием ОХС, липопротеидов низкой плотности и триглицеридов. Эти данные свидетельствуют о том, что атерогенные изменения липопротеидов в плазме крови и показатели гемостаза взаимообусловлены.

В механизмах возникновения тромбофилии при приеме комбинированных контрацептивов имеют значение формирование резистентности к активированному протеину С и повышение активности фактора VIII [17, 16, 18, 23]. У женщин-носителей гетерозиготного генотипа мутации фактора V Лейден, в отличие от женщин с нормальным генотипом, при приеме эстроген-гестагенных кон-

трацептивов установлено выраженное снижение индекса АПС резистентности ($1,6 \pm 0,1$ г/л против $2,1 \pm 0,3$ г/л; $p < 0,05$), повышение содержания фибриногена, уменьшение активности антитромбина III ($110,7 \pm 8,2\%$ против $142,0 \pm 8,9\%$; $p < 0,05$). Среди женщин без мутации на фоне приема препаратов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола (ЭЭ), индекс РАПС также снижался, но в меньшей степени ($2,4 \pm 0,1$ г/л против $2,7 \pm 0,1$ г/л; $p < 0,05$). Препараты, содержащие ЭЭ в дозе 20 мкг, не оказывали значимого влияния на чувствительность к АПС. Содержание фактора Виллебранда у носителей гетерозиготного генотипа по мутации фактора V Лейден и женщин без мутации при приеме низкодозированных комбинированных контрацептивов достоверно не изменялось.

У женщин старше 40 лет перед началом и в процессе применения низкодозированных комбинированных контрацептивов необходима оценка маркеров тромбофилии. Наиболее информативными показателями для мониторингования влияния синтетических половых стероидов на гемостаз являются: индекс АПТВ, активность фактора VIII, индекс резистентности к активированному протеину С.

Прием низкодозированных комбинированных контрацептивов с прогестагенами второго поколения у женщин с исходными изменениями липидного спектра сопровождается усугублением дислипидемии [24, 30]. При использовании препарата, содержащего 300 мкг норгестрела и 30 мкг этинилэстрадиола через 2 цикла наблюдалось повышение уровня триглицеридов ($2,0 \pm 0,2$ против $1,4 \pm 0,2$ ммоль/л; $p < 0,05$) и общего холестерина [20]. Применение препаратов с дезогестрелом в сочетании с 20 и 30 мкг ЭЭ сопровождается значимым снижением ОХС, увеличением содержания ЛПВП и апопротеина A1, а также уменьшением соотношения ЛПНП/ЛПВП и коэффициента атерогенности, отражающих повышение антиатерогенных свойств плазмы крови и снижение частоты дислипидемии. Уровень триглицеридов возрастает при применении препаратов с 30 мкг ЭЭ ($1,6 \pm 0,1$ против $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л; $p < 0,05$) и не меняется при использовании препаратов с 20 мкг ЭЭ, что определяет их выбор у женщин, имеющих гипертриглицеридемию.

Таким образом, прием комбинированных препаратов с низкоандрогенными прогестагенами приводит к антиатерогенным изменениям спектра липопротеидов и снижению частоты проявлений дислипидемии, что является дополнительным, важным для здоровья женщин старшего репродуктивного и перименопаузального возраста преимуществом эстроген-содержащих препаратов. Для профилактики сердечно-сосудистой патологии

особое значение имеет антиальдостероновый эффект препаратов, содержащих прогестаген дроспиренон [22].

Низкодозированные эстроген-гестагенные препараты у женщины старшего репродуктивного и перименопаузального возраста, не имеющих противопоказаний, могут использоваться для контрацепции и терапии гормональной недостаточности яичников. Умеренно выраженные признаки дислипидемии не следует рассматривать как противопоказание к применению эстроген-гестагенных контрацептивов. В этом возрастном периоде наиболее показаны комбинированные контрацептивы, содержащие низкоандрогенные прогестагены и этинилэстрадиол в дозе 20 мкг. Этот состав обладает минимальным тромбофилическим действием, не оказывает влияния на АПС-резистентность, уровень триглицеридов и в то же время приводит к антиатерогенным изменениям спектра липопротеидов плазмы крови.

Внутриматочное применение левоноргестрела у больных с миомой матки

Внутриматочное применение левоноргестрела является одним из методов консервативного лечения идиопатической и ассоциированной с различной патологией (миомой матки, аденомиозом, гиперплазией эндометрия, изменениями свертывающей системы крови) гиперполименореи [2, 19, 36, 26, 27, 35]. В основе контрацептивных и лечебных эффектов левоноргестрел-выделяющей ВМС (ЛНГ-ВМС) лежит антипролиферативное действие ЛНГ, обусловленное снижением продукции в эндометрии простагландинов, эстроген- и эстроген/прогестерон-индуцируемых факторов роста, инсулиноподобного фактора роста-1 и повышением активности циклооксигеназы-2 [25, 32].

Миома матки почти в 25% случаев впервые выявляется в период от 30 до 39 лет. У одной трети больных с миомой матки наблюдаются обильные и длительные менструальные кровотечения, которые приводят к развитию анемии. В репродуктивном возрасте женщины с миомой матки нуждаются в контрацепции и терапии нарушений менструального цикла. У 67 женщин с миомой матки изучена эффективность внутриматочного применения ЛНГ для контрацепции, снижения менструальной кровопотери и коррекции железодефицитной анемии [26]. Перед началом исследования гиперменорея, по данным карт менструальной кровопотери, диагностирована у 38,8% женщин, уровень гемоглобина менее 120 г/л — у 27,5%, содержание сывороточного ферритина ниже 11,0 нг/мл, указывающее на истощение общих запасов железа, — у трети пациенток. После 12 месяцев использования

ЛНГ-ВМС отмечалось уменьшение кровопотери почти в 6 раз по сравнению с исходными данными ($p < 0,001$). Аменорею через 3 мес имели 9,8%, через 6–19,7% и через 12 мес — 39,3% женщин. Выраженное снижение менструальной кровопотери сопровождалось повышением уровней гемоглобина и сывороточного ферритина. Уровень гемоглобина крови достоверно увеличился уже через 3 мес после введения ЛНГ-ВМС (132 ± 13 г/л и 126 ± 12 г/л, соответственно; $p < 0,001$), а содержание сывороточного ферритина повышалось в течение года (через 6 мес — 32 ± 24 нг/мл; $p < 0,001$ и через 12 мес — 41 ± 28 нг/мл; $p < 0,001$). При наблюдении в течение 12 мес обнаружено статистически значимое уменьшение среднего размера матки (до 122 ± 73 см³, исходное значение 138 ± 72 см³; $p = 0,002$). Механизм уменьшения размеров матки у больных с миомой при внутриматочном применении левоноргестрела, остается неясным. В патогенезе миомы матки важную роль имеют пептидные факторы роста и их рецепторы. Длительное локальное воздействие левоноргестрела на эндометрий приводит к ингибции инсулиноподобного фактора роста I за счет увеличения числа связывающих рецепторов. Снижение чувствительности эндометрия к эстрадиолу сопровождается уменьшением пролиферации ткани, индуцирует атрофию желез и экстенсивную децидуальную трансформацию стромы, подавляет формирование спиральных артерий. Уменьшение размеров миомы могут быть также связаны с изменениями кровотока в маточных артериях: продолжительное внутриматочное выделение левоноргестрела увеличивает сопротивление кровотоку в сосудах матки, уменьшая кровоснабжение узлов.

После 5-летнего срока использования левоноргестрел-выделяющей системы почти 40% женщин воспользовались данным методом повторно. Эндометрий перед повторным введением ЛНГ-ВМС имел толщину в среднем $0,3 \pm 0,2$ см. Длительность наблюдения за пациентками составила от 5 и при повторном применении метода — до 10 лет. За этот период не было случаев наступления беременности и выраженных побочных эффектов, требующих удаления ВМС.

Левоноргестрел-выделяющая ВМС, наряду с предохранением от беременности, у больных с миомой матки является эффективным методом профилактики и лечения гиперполименореи и железодефицитной анемии.

Гормональная контрацепция у больных сахарным диабетом

Больные сахарным диабетом I типа, не планирующие беременность или имеющие противопоказания к беременности, нуждаются в высоко-

эффективной и безопасной контрацепции [11]. Кроме того, на этапе планирования беременности вопросы контрацепции у таких больных имеют особое значение, так как ее наступление на фоне декомпенсированного сахарного диабета сопровождается высоким риском пороков развития плода. В проведенных исследованиях проанализировано влияние низкодозированных комбинированных и гестагенных контрацептивов на показатели углеводного, липидного обмена и системы гемостаза у больных сахарным диабетом I типа [7, 8, 9]. Было показано, что у больных сахарным диабетом I типа нарушения липидного обмена, изменение показателей плазменного звена системы гемостаза и повышение внутрисосудистой активации тромбоцитов коррелируют с продолжительностью заболевания и зависят от компенсации сахарного диабета и, соответственно, уровня гликозилированного гемоглобина A1c. У больных с $HbA1c \geq 7\%$ установлено повышение внутрисосудистой активации тромбоцитов, а при $HbA1c$, превышающим 9%, — статистически значимое повышение уровня фактора VIII и фактора VII.

При оценке показателей углеводного обмена у больных сахарным диабетом I типа, получающих эстроген-гестагенные препараты, не отмечено статистически значимых изменений среднесуточной потребности в инсулине и уровня $HbA1c$ в крови. Оценка динамики клиренса эндогенного креатинина при приеме комбинированных и гестагенных контрацептивов показала отсутствие изменений клубочковой фильтрации. При этом не наблюдалось повышения экскреции с мочой альбумина. Применение комбинированного контрацептива, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела, сопровождалось повышением уровня холестерина ЛПВП (до приема $1,33 \pm 0,33$ ммоль/л, через 6 мес $1,78 \pm 0,64$ ммоль/л; $p < 0,05$). При приеме препаратов с 20 мкг ЭЭ и 150 мкг дезогестрела значимых изменений показателей липидного спектра не установлено. У больных сахарным диабетом I типа на фоне приема комбинированных и содержащих только гестагены контрацептивов не установлено клинически значимых изменений показателей плазменного звена системы гемостаза и активности фибринолитической системы плазмы крови, но отмечено некоторое повышение внутрисосудистой активации тромбоцитов.

Полученные результаты позволяют рекомендовать больным с компенсированным сахарным диабетом I типа применение низкодозированных комбинированных и гестагенных контрацептивов. Эти препараты не вызывают увеличения инсулинопотребности, не оказывают заметного

влияния на показатели липидного обмена и гемостаза, функцию почек и состояние глазного дна. Тем не менее гиперлипидемия (общий холестерин выше 5,2 ммоль/л, липопротеины низкой плотности выше 3,4 ммоль/л), повышение активности плазменных факторов гемостаза, высокий уровень гликозилированного гемоглобина А1с (более 8%), наличие диабетической нефропатии в стадии постоянной протеинурии, пролиферативной ретинопатии или автономной нейропатии должны рассматриваться как противопоказания к применению КОК. У таких больных могут использоваться гестагенные препараты.

Гормональная контрацепция у женщин с ожирением

Избыточная масса тела наблюдается почти у половины, а ожирение — у 30 % населения России. В репродуктивном возрасте у 45 % женщин с выраженным ожирением развиваются нарушения гормональной функции яичников [10]. Увеличение массы жировой ткани приводит к усилению периферической конверсии андрогенов в эстрогены, которая происходит при участии фермента ароматазы. Соотношение эстрон/андростендион, отражающее ароматазную активность, у здоровых женщин составляет 33 и возрастает при ожирении до 50. Средний уровень эстрона в крови женщин с ожирением в 2 раза превышает уровень эстрона в крови женщин с нормальным весом. При ожирении угнетается реакция 2-гидроксилирования и увеличивается синтез 16-гидроксиэстрона и эстриола, что также способствует развитию и поддержанию состояния хронической гиперэстрогемии. Гиперэстрогемия, сенсibiliзирующая гонадотрофы гипофиза к эндогенному гонадотропин-рилизинг гормону гипоталамуса, является пусковым моментом вторичного поликистоза яичников. У женщин с ожирением нередко наблюдается овариальная гиперандрогенемия и гирсутизм [10].

Во время диетического и медикаментозного лечения ожирения показана контрацепция (механическая или гормональная). Эстроген-гестагенные препараты, наряду с контрацептивной целью, применяются для профилактики и лечения состояний, вызванных гормональной недостаточностью яичников — нарушений менструального цикла, гиперплазии эндометрия, угревой сыпи, гирсутизма.

При назначении комбинированных контрацептивов у больных с ожирением следует учитывать наличие сопутствующей данному заболеванию патологии. Ожирение является фактором риска развития венозной тромбоэмболии. У больных с нарушениями углеводного обмена приме-

ние комбинированных контрацептивов может усугубить инсулинорезистентность. Эстроген-гестагенные препараты противопоказаны больным при наличии артериальной гипертензии из-за высокого риска развития инфаркта миокарда и инсульта. При гиперлипидемии также повышается риск развития сосудистых осложнений, поэтому возможность применения контрацептивных препаратов должна быть оценена в соответствии с типом дислипидемии, ее степенью, наличием других факторов риска. Для снижения риска больным с дислипидемией используются пероральные препараты, содержащие минимальные дозы этинилэстрадиола, низкоандрогенные прогестагены, препараты с парентеральным введением и проводится мониторинг показателей липидного профиля. Низкодозированные препараты не вызывают достоверной прибавки веса у больных ожирением.

При отсутствии противопоказаний у больных с I–II степенями ожирения возможно применение низкодозированных КОК, содержащих низкоандрогенные прогестагены или прогестагены с антиандрогенной активностью, под контролем показателей АЛТ, АСТ, билирубина, глюкозы в крови, липидограммы, коагулограммы и уровня АД.

Эстроген-гестагенные контрацептивы в терапии больных синдромом поликистозных яичников

Ключевыми звеньями патогенеза синдрома поликистозных яичников (СПЯ) являются гиперпродукция ЛГ передней долей гипофиза, обусловленная усиленной секрецией гипоталамусом гонадотропин-рилизинг гормона (ГРГ), и овариальная гиперандрогенемия. Клинические проявления СПЯ — гирсутизм, нарушения менструального цикла, бесплодие, ожирение, нарушение толерантности к глюкозе, предрасположенность к гиперпластическим процессам и раку эндометрия, оказывают значимое влияние на качество жизни больных. Основными целями терапии СПЯ являются уменьшение симптомов андрогенизации и восстановление полноценного овуляторного менструального цикла. В настоящее время наиболее часто применяются препараты, содержащие ципротерона ацетат (ЦПА), который является синтетическим гестагеном, производным 17 α -гидроксипрогестерона. Комбинация этинилэстрадиола и ЦПА эффективна в отношении уменьшения выраженности симптомов андрогенизации и снижения уровня ЛГ и андрогенов в крови [2, 13, 14, 15]. Антиандрогенная активность ципротерона ацетата обусловлена заместительным связыванием структур клеточ-

ных рецепторов андрогенов в органах-мишенях, что ведет к блокаде синтеза специфических белков, вызывающих андрогенные эффекты. Эстрогенный компонент препарата способствует увеличению в крови ГСПГ и белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 1 (ИФР-1), что сопровождается уменьшением уровня свободного тестостерона и ИФР-1 в крови. Кроме того, за счет антигонадотропного действия препарата снижается продукция андрогенов в яичниках. Применение данного вида терапии в течение 6 месяцев приводит к полной нормализации уровня ЛГ и андрогенов в крови, а также к восстановлению размеров и структуры яичников. Было показано, что более выраженное снижение содержания ЛГ и тестостерона в крови происходит на фоне применения комбинированной терапии (диане-35 в сочетании с андрокуром 10), а также установлено наличие достоверной корреляции между скоростью снижения уровня ЛГ и тестостерона в крови и регрессом гирсутизма [15]. Сходным с диане-35 клиническим эффектом обладает комбинированный контрацептив, в состав которого входит 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг дроспиренона [14, 22]. Дроспиренон, кроме гестагенной активности, обладает антиминералокортикоидными и антиандрогенными свойствами. Механизм антиандрогенного эффекта дроспиренона состоит в блокировании рецепторов к андрогенам. Кроме того, дроспиренон не влияет на вызванное эстрогенами повышение уровня ГСПС, в результате чего снижается свободная (активная) фракция андрогенов в крови.

В работах Златиной Е. А и соавт. показана эффективность сочетания эстроген-гестагенных препаратов с ципротерон ацетатом (ЦПА) с агонистами гонадотропин-рилизинг гормона (аГРГ) в лечении СПЯ [2, 13, 13]. Применение агонистов ГРГ служит резервом в лечении больных с выраженной гиперандрогемией. На фоне применения аГРГ у больных отмечается подавление гонадотропной функции гипофиза, снижение соотношения ЛГ/ФСГ, уменьшение объема яичников, продукции эстрадиола и тестостерона, выраженности гирсутизма и после отмены препаратов — восстановление овуляторной функции яичников. Нормализация гормональных нарушений и структуры яичников достигается уже через 3 мес., уменьшение гирсутизма — через 6 мес. терапии. Содержание ЛГ в крови больных СПЯ через 3 мес. лечения снизилось с $9,6 \pm 1,3$ МЕ/л до $0,6 \pm 0,2$ МЕ/л ($p < 0,001$). Через 6 мес. лечения содержание ЛГ в крови больных СПЯ составило $0,5 \pm 0,1$ МЕ/л. Содержание ФСГ в крови больных СПЯ до начала лечения составило $5,0 \pm 0,4$ МЕ/л, через 3 мес. терапии достоверно уменьшилось до

$3,1 \pm 0,5$ МЕ/л ($p < 0,01$), через 6 мес. — до $2,4 \pm 0,5$ МЕ/л. Соотношение ЛГ/ФСГ через 3 мес. сочетанной терапии снизилось с $2,0 \pm 0,3$ до $0,3 \pm 0,1$ ($p < 0,001$). Содержание свободного тестостерона в крови больных СПЯ через 3 мес. сочетанной терапии уменьшилось с $16,7 \pm 2,7$ пмоль/л до $4,4 \pm 2,0$ пмоль/л ($p < 0,01$), через 6 мес. — до $2,1 \pm 1,5$ пмоль/л. У больных СПЯ, получавших ципротерона ацетат в сочетании с агонистом гонадотропин-рилизинг гормона в течение 6 мес., объем яичников уменьшился более чем на 50%. Нормализация числа фолликулов в яичниках, т. е. исчезновение поликистоза, наблюдалось уже через 3 мес. от начала лечения. После применения данной схемы в течение 6 мес. не выявлено снижения минеральной плотности костной ткани.

Результаты проведенного исследования показали, что применение агонистов гонадотропин-рилизинг гормона в сочетании с эстроген-гестагенным препаратом, содержащим ципротерона ацетат, у больных СПЯ является патогенетически обоснованным методом лечения, позволяющим достичь ремиссии за счет снижения избыточной секреции ЛГ, нормализации морфологических изменений яичников, уменьшения продукции андрогенов в яичниках. Ремиссия сопровождается уменьшением выраженности клинических симптомов гиперандрогемии (гирсутизм, угревая сыпь, себорея) и восстановлением овуляторной функции яичников.

Комбинированные контрацептивы, обладающие антиминералокортикоидным действием, в терапии предменструального синдрома

Клинически значимые предменструальные симптомы наблюдаются не менее чем у 20% женщин репродуктивного возраста, а примерно 5% имеют выраженные проявления, соответствующие диагностическим критериям ПМС. В настоящее время выявлены анатомо-физиологические механизмы воздействия половых стероидов на головной мозг. Показано, что рецепторы эстрогенов сосредоточены в миндалевидных телах и в гипоталамусе, в то время как наибольшая плотность рецепторов к прогестерону отмечается в коре, гипоталамусе и гиппокампе. Известно, что при депрессивных состояниях различного генеза имеется дефицит серотонина в структурах головного мозга. Воздействие эстрогенов и прогестерона на рецепторы серотонина, расположенные в ЦНС, может приводить как к нарушению его синтеза, так и ограничению времени его действия в синаптической щели. В патогенезе ПМС важное место занимают также нарушения водно-солевого обмена, связанные с действием альдо-

стерона. Повышение выработки альдостерона сопровождается появлением симптомов, связанных с задержкой жидкости: отеков, болезненности и нагрубания молочных желез, головной боли. Функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы тесно связано с менструальным циклом женщины и уровнем половых стероидных гормонов. Эстрогены стимулируют выработку ангиотензиногена, увеличивая тем самым продукцию ренина и ангиотензина II, которые, в свою очередь, повышают выработку альдостерона в коре надпочечников. Одним из важнейших экстрагенитальных эффектов эндогенного прогестерона является его антиминералкортикоидное действие. Альдостерон, поддерживая активное поглощение натрия и выведение ионов калия и водорода с мочой в дистальных почечных канальцах, выполняет биологическую функцию регулятора внеклеточного обмена воды. В лютеиновую фазу менструального цикла на фоне увеличения секреции прогестерона происходит возрастание натрийуреза.

Проведено исследование гормональной функции яичников у женщин с ПМС и оценка клинической эффективности терапии заболевания комбинированным ОК, содержащим дроспиренон [12, 21]. У больных ПМС на 22–23-й день менструального цикла выявлено достоверно более высокое содержание эстрадиола и прогестерона в крови по сравнению с женщинами, не имеющими ПМС. У больных содержание эстрадиола в крови составило $569,4 \pm 18,8$ пмоль/л, прогестерона $35,4 \pm 1,5$ нмоль/л; у здоровых женщин уровень эстрадиола был равен $437,0 \pm 37,3$ пмоль/л, прогестерона — $15,1 \pm 2,3$ нмоль/л. Данные гормонального обследования больных ПМС показали, что предменструальный синдром развивается у женщин с полноценным овуляторным циклом. Установлена взаимосвязь между содержанием прогестерона в крови и степенью тяжести заболевания. У женщин с легкой степенью тяжести ПМС содержание прогестерона в крови составило $23,5 \pm 1,3$ нмоль/л, со средней степенью тяжести — $34,7 \pm 1,7$ нмоль/л, с тяжелой степенью — $48,4 \pm 2,9$ нмоль/л, ($p < 0,001$). Содержание в крови эстрогенов, андрогенов и пролактина не зависело от степени тяжести заболевания. Результаты исследования показали, что уровень серотонина в крови больных ПМС ($0,37 \pm 0,05$ мкмоль/л) достоверно ниже ($p < 0,01$), чем у женщин из группы контроля ($0,87 \pm 0,17$ мкмоль/л). У больных с нейропсихической формой заболевания содержание серотонина в крови находится в обратной зависимости от степени выраженности заболевания. При легкой степени нейропсихической формы содержание серотонина составило $0,49 \pm 0,07$ мкмоль/л. У больных

со средней степенью тяжести заболевания данный показатель был равен $0,40 \pm 0,10$ мкмоль/л. При тяжелой нейропсихической форме содержание серотонина в крови больных в среднем составило $0,26 \pm 0,04$ мкмоль/л, ($p < 0,01$).

Синтетические прогестагены — производные 17 альфа-гидроксипрогестерона и 19-нортестостерона — лишены антиминералкортикоидного действия эндогенного прогестерона и, таким образом, не обладают способностью противодействовать эстрогенному влиянию на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС). Дроспиренон — производное 17 альфа-спиролактона имеет свойственное натуральному прогестерону сочетание прогестагенного, антиминералкортикоидного и антиандрогенного действия, что предполагает его влияние на различные звенья патогенеза ПМС. Установлено, что применение комбинированного контрацептива, содержащего 3 мг дроспиренона и 30 мкг этинилэстрадиола, у больных ПМС приводит к уменьшению как соматических, так и психологических проявлений заболевания. Субъективная оценка общего самочувствия больных с ПМС, проанализированная с помощью визуально-аналоговых шкал выраженности симптомов заболевания, повышается в среднем на 34,2 %.

Психологический статус больных до начала лечения, оцененный по госпитальной шкале тревоги и депрессии на 25-й день менструального цикла, соответствовал клинической норме у 72,1 % больных, субклинической тревоге/депрессии — у 24,7 % и клинически выраженной тревоге/депрессии — у 3,2 % пациенток с ПМС. Уже к концу первого цикла терапии дроспиренон-содержащим комбинированным контрацептивом клиническая норма наблюдалась в 91,4 %, субклинически выраженная тревога/депрессия была выявлена у 8,6 % женщин. Ни в одном случае на фоне лечения не было выявлено клинически выраженной тревоги/депрессии. Аналогичные результаты были получены при оценке психологического статуса с помощью шкалы депрессии Цунга. Лечебный эффект дроспиренона в составе комбинированного орального контрацептива сопровождался повышением содержания серотонина в крови.

До начала лечения содержание серотонина в крови составило $0,37 \pm 0,05$ мкмоль/л, к четвертому циклу лечения — $1,17 \pm 0,12$ мкмоль/л, ($p < 0,01$). При недостаточном терапевтическом эффекте использован продленный режим применения дроспиренон-содержащего комбинированного орального контрацептива (63 дня приема и 7 дней — перерыв), применение которого сопровождалось более эффективным снижением пред-

менструальной симптоматики, чем стандартный (21/7) режим приема.

Заключение

Современный этап изучения влияния синтетических половых стероидных гормонов и их аналогов на организм женщины сфокусирован на двух основных аспектах — оценке их терапевтической эффективности и рисков осложнений при различных состояниях. Результаты проведенных исследований показали эффективность контрацептивных препаратов для заместительной терапии при гормональной недостаточности яичников у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста, при предменструальном синдроме, синдроме поликистозных яичников, гирсутизме, для профилактики и лечения гиперполименореи и железодефицитной анемии. Лечебные свойства препаратов при гинекологической и эндокринной патологии обусловлены их антигонадотропным, эстрогенным, гестагенным, антиандрогенным и антиминералокортикоидным действием. Терапевтическая эффективность и риски контрацептивных препаратов зависят от их состава, дозы и режима применения. На потенциальный тромбофилический и атерогенный риск синтетических стероидов оказывают влияние возраст, индекс массы тела, наследственные и приобретенные факторы тромбофилии.

Литература

1. Агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в сочетании с низкодозированными эстроген-гестагенными контрацептивами в терапии синдрома поликистозных яичников / Соболева Е. Л. [и др.] // Журнал Российского общества акушеров-гинекологов. — 2006. — № 1. — С. 25–27.
2. Антиандрогены и агонисты гонадотропин-рилизинг гормона в терапии синдрома поликистозных яичников / Златина Е. А. [и др.] // Эфферентная терапия. — 2007. — № 1. — С. 93–94.
3. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Айламазян Э. К. [и др.]; ред. Айламазян Э. К. — 2-е изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 491 с.
4. Комбинированные оральные контрацептивы и факторы риска заболеваний сердечно-сосудистой системы / Айламазян Э. К. [и др.] // Проблемы репродукции. — 1997. — № 3. — С. 59–62.
5. Корхов В. В. Эстроген-прогестины и регуляция репродуктивной функции. — Л.: Наука, 1979. — 164 с.
6. Корхов В. В., Никитина Г. В. Фармакологическая активность некоторых производных прогестерона // Фармакология и токсикология. — 1978. — № 1. — С. 55–59.
7. Никитин С. В., Ланцева О. Е., Тарасова М. А. Гормональная контрацепция у женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом // 60 лет содружества СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова и больницы Святого Великомученика Георгия: сб. науч. работ. — СПб., 1998. — С. 99–100.
8. Никитин С. В., Гзгзян А. М., Тарасова М. А. Влияние оральных контрацептивов на функцию яичников и толщину эндометрия у женщин с сахарным диабетом // Материалы V съезда Российской ассоциации ультразвуковой диагностики в перинатологии и гинекологии. — СПб., 1998. — С. 84.
9. Никитин С. В., Ланцева О. Е., Ясиевич Е. Р. Контрацепция у женщин с инсулинзависимым сахарным диабетом // Вестник Ассоц. эндокринологов Санкт-Петербурга. — 1999. — № 4. — С. 1–2.
10. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей / Мишарина Е. В. [и др.]; ред. Айламазян Э. К. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2009.
11. Потин В. В., Боровик Н. В., Тиселько А. В. Сахарный диабет и репродуктивная система женщины / ред. Айламазян Э. К. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2008. — 40 с.
12. Предменструальный синдром: пособие для врачей / Тарасова М. А. [и др.]; ред. Айламазян Э. К. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 47 с.
13. Принципы лечения синдрома поликистозных яичников / Златина Е. А. [и др.] // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2005. — Т. LIV, № 2. — С. 73–78.
14. Соболева Е. Л. Комбинированные оральные контрацептивы, содержащие дроспиренон или ципротерона ацетат, в терапии угревой сыпи // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2009. — Т. LVIII, № 2. — С. 53–56.
15. Соболева Е. Л., Потин В. В., Тарасова М. А. Гирсутизм: пособие для врачей / ред. Айламазян Э. К. — СПб.: Изд-во Н-Л, 2007. — 52 с.
16. Тарасова М. А. Гемостазиологические показатели у женщин старше 35 лет, принимающих эстроген-гестагенные контрацептивы // Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода, новорожденного: материалы Всероссийской научно-практической конференции. — Екатеринбург, 1999. — С. 254–257.
17. Тарасова М. А. Значение определения резистентности к активированному протеину С и антифосфолипидных антител при использовании эстроген-гестагенных контрацептивов // Новые технологии в здравоохранении и медицинском образовании: материалы научно-практической конференции СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. — СПб., 1999. — С. 63–67.
18. Тарасова М. А., Кобилянская В. А., Капустин С. Н. Гормональная контрацепция у женщин старше 35 лет // Акушерство и гинекология. — 1998. — № 6, прилож. — С. 22–25.
19. Тарасова М. А., Григорьева В. А. Консультирование по применению внутриматочной системы «Мирена» // Гинекология. — 2004. — № 2. — С. 87–90.
20. Тарасова М. А., Кобилянская В. А. Факторы риска тромбофилии и атеросклероза: влияние возраста и приема эстроген-гестагенных контрацептивов // Ж. акуш. и жен. болезн. — 1999. — Т. XLVIII, № 3. — С. 39–42.
21. Тарасова М. А., Лекарева Т. М. Гормональные методы терапии предменструального синдрома // Гинекология. — 2005. — № 4. — С. 214–219.

22. Тарасова М. А., Лекарева Т. М. Что изменит дроспиренон в контрацепции и заместительной гормональной терапии? // Русский медицинский журнал. — 2005. — № 17. — С. 1–5.
23. Тромбофилия и комбинированные оральные контрацептивы / Тарасова М. А. [и др.] // Проблемы репродукции. — 1999. — № 4. — С. 26–29.
24. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis / Baillargeon J. P. [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2005. — Vol. 90. — P. 3863–3870.
25. Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis / Maruo T. [et al.] // Steroids. — 2000. — Vol. 65. — P. 585–92.
26. Halpern V., Tarasova M. A. The levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena®) in the treatment of leiomyoma-related bleeding // Gynaecology Forum. — 2006. — Vol. 11, N 2. — P. 15–18.
27. Hubacher D., Grimes D. A. Noncontraceptive health benefits of intrauterine devices: a systematic review // Obstet. Gynecol. Surv. — 2002. — Vol. 57. — P. 120–128.
28. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation / Vandenbroucke J. P. [et al.] // Lancet. — 1994. — Vol. 344. — P. 1453–1457.
29. Kuohung W., Borga T. T. A., Stubblefield P. Low-dose oral contraceptives and bone mineral density: an evidence-based approach // Contraception. — 2000. — Vol. 61. — P. 77–78.
30. Lidegaard O., Edstrom B., Kreiner S. Oral contraceptives and venous thromboembolism: a five-year national case-control study // Contraception. — 2002. — Vol. 65. — P. 187–196.
31. Longitudinal changes in bone density in relation to oral contraceptive use / Reed S. D. [et al.] // Contraception. — 2003. — Vol. 68. — P. 177–182.
32. Management of patients with non-atypical and atypical endometrial hyperplasia with a levonorgestrel-releasing intrauterine system: long-term follow-up / Wildemeersch D. [et al.] // Maturitas. — 2007. — Vol. 57. — P. 210–213.
33. Selected practice recommendations for contraceptive use: World Health Organisation (WHO). — Geneva: WHO, 2002.
34. Tarasova M. A., Ailamazyan E. K. Frequency of factor V Leiden mutation in women using oral contraceptives // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care. — 2002. — Vol. 7, N 1, suppl. — P. 5.
35. The effectiveness of a levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) in the treatment of endometrial hyperplasia: a long-term follow-up study / Varma R. [et al.] Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2008. — Vol. 139. — P. 169–175.
36. Use of a Levonorgestrel-Releasing Intrauterine System to Treat Bleeding Related to Uterine Leiomyomas / Grigorieva V. A. [et al.] // Fertil Steril. — 2003. — Vol. 79, N 5. — P. 1194–1198.
37. WHO study of hormonal contraception and bone health. Steroid hormone contraception and bone mineral density: a cross-sectional study in an international population / Petitti D. B. [et al.] // Obstet. Gynecol. — 2000. — Vol. 95. — P. 736–744.

USE OF SEXUAL STEROID HORMONES AND THEIR ANALOGUES WITH CONTRACEPTIVE AND MEDICAL PURPOSES

Tarasova M. A.

■ **Summary:** The article presents a review of investigations of contraceptive and non-contraceptive properties of estrogen-gestagenic and gestagenic preparations carried out in the D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology in different categories of women: aged groups, patients with myoma of the uterus, diabetes mellitus, obesity, polycystic ovary syndrome, premenstrual syndrome. Therapeutic efficiency of preparations caused by their antigonadotropic, estrogenic, gestagenic, androgenic and antimineralocorticoid properties in patients with gynecologic pathology is shown. Potential risks of complications connected with the use of sexual steroid hormones and their analogues, and possibilities of their decrease with the regard for age, body weight index, thrombophilia risk factors and existing somatic pathology are analyzed.

■ **Key words:** genital diseases female; extragenital diseases; contraception; hormones; sex steroids.

■ Адреса авторов для переписки

Тарасова Марина Анатольевна — д. м. н., профессор.
 ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта РАМН.
 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3.
E-mail: tarasova@ott.ru

Tarasova Marina Anatol'evna — MD, PhD, specialist, professor.
 D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology.
 199034 Russia, St. Petersburg, Mendeleyevskaya Line, 3.
E-mail: tarasova@ott.ru