

2015



М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская

ЭКОЛОГО-РЕПРОДУКТИВНЫЙ ДИССОНАНС XXI ВЕКА: ПРЕДУПРЕДИТЬ НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Информационный бюллетень

Под редакцией В.Е. Радзинского

Приложение к журналу



Status Praesens

УДК 618.2
ББК 57.16
X18

Авторы:

Хамошина Марина Борисовна, докт. мед. наук, проф., проф. кафедры акушерства и гинекологии с курсом перинатологии РУДН (Москва); **Лебедева** Марина Георгиевна, канд. мед. наук, доцент той же кафедры; **Симоновская** Хильда Юрьевна, StatusPraesens (Москва)

X18 **Эколого-репродуктивный диссонанс XXI века: предупредить негативные последствия.** Информационный бюллетень / М.Б. Хамошина, М.Г. Лебедева, Х.Ю. Симоновская; под ред. В.Е. Радзинского. — М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. — 24 с.
ISBN 978-5-905796-61-6

В публикации суммированы современные данные, полученные на основе метаанализов, выполненных на большой выборке пациенток со всего мира и позволяющих делать глобальные выводы касательно роли контрацептивных эстроген-гестагенных средств в новейшей истории человечества. Настало время для вдумчивого изучения данных доказательной медицины без оглядки на гормонофобические настроения, шлейфы народного и врачебного мифотворчества, прочие иррациональные препятствия. Пора пересмотреть подходы к применению гормональных контрацептивов, а попутно и их общеисторическую роль, поскольку эта группа препаратов не только способна регулировать фертильность, но и обладает значительно более масштабным спектром ценных влияний.

Издание предназначено для акушеров-гинекологов женских консультаций и гинекологических отделений многопрофильных стационаров, слушателей факультетов повышения квалификации медицинских работников, аспирантов, клинических ординаторов и студентов медицинских вузов.

Ответственность за содержание рекламы и публикаций «На правах рекламы» несут рекламодатели.

УДК 618.2
ББК 57.16

Эколого-репродуктивный диссонанс в гинекологии — феномен, существующий более полувека. Формулировку термина широко обсуждали ещё в 90-е годы, однако сейчас это явление переживает очередную волну интереса практикующих врачей.

В XXI веке у женщины за репродуктивный период жизни наблюдают **40–45 менструальных циклов**; это примерно в **3 раза** больше, чем у представительниц предшествующих поколений¹. На протяжении тысячелетий — даже ещё 100 лет назад — среднестатистический репродуктивный сценарий был достаточно стабильным: менархе около 15 лет, замужество и коитархе в среднем к 16 годам (как правило, не более 3–4 менструаций до наступления первой беременности). Затем яичники «отдыхали» годами, без менструаций и овуляций, лишь циклически участвуя в реализации программы «9 мес — беременность, 2 года (зачастую больше) — лактация». Менопауза наступала в 40–45 лет; таким образом, за всю жизнь совершалось не более 16 овуляций. Да и средняя продолжительность жизни женщины — 49–50 лет — оставляла желать лучшего.

С биологической точки зрения репродуктивная функция человека, как и во всей живой природе, должна быть использована в максимальной степени. Обеспечение **множественности потомства** — основа сохранения любого существующего на Земле вида, и это стремление заложено эволюционно на генетическом уровне. Человек, безусловно, не исключение. Природой запланировано так, что от менархе до менопаузы женщина должна либо быть беременной, либо менструировать, но только для того, чтобы подготовиться к следующей беременности, — такова её биологическая роль. Так и было до совсем недавнего времени — до середины XX века.

Избыточные овуляции нового времени

Современная женщина располагает ограниченными возможностями выполнить биологический сценарий ввиду сложившихся социокультурных особенностей — приоритетности карьеры, внебрачных отношений, позднего деторождения. При этом в типичных случаях, не принимая препаратов, подавляющих овуляцию, в течение репродуктивного периода женщина **постоянно** испытывает значительную функциональную нагрузку на яичники, что постепенно истощает физиологические возможности и разбалансирует гормональную регуляцию циклических процессов в репродуктивной системе.

Количество фолликулов в яичнике — параметр, закладывающийся внутриутробно, причём в первые годы после начала полового созревания и у молодых женщин овулирует сразу несколько фолликулов. Парадокс современного генеративного алгоритма состоит в том, что к моменту достижения социально-экономической стабильности, когда женщина создаёт семью и готова позволить себе паузу для деторождения, **овариальный резерв** может оказаться качественно или количественно **недостаточным** для быстрого и успешного зачатия (его снижение с возрастом общеизвестно), что может потребовать медицинского вмешательства, зачастую дорогостоящего и не всегда без последствий для организма².

Физиологические особенности наших современниц изменились вместе со стереотипами реализации репродуктивной функции: сегодня у них гораздо чаще

отмечают раннее менархе, поздние первые роды, уменьшение числа беременностей, непродолжительную лактацию или полный отказ от вскармливания грудью, более позднюю менопаузу.

Более того, антропологи сообщают о новой типологии **заболеваемости** женщин в экономически развитой среде: репродуктивная система женщины эволюционно не приспособлена долго существовать вне беременности и лактации^{3,4}.

С точки зрения биологии именно в отступлении от эволюционно сформированной репродуктивной программы

ток со всего мира и позволяют делать **глобальные выводы** касательно роли контрацептивных эстроген-гестагенных средств в новейшей истории человечества. Настало время для вдумчивого изучения данных доказательной медицины без оглядки на гормонофобические настроения, шлейфы народного и врачебного мифотворчества, прочие иррациональные препятствия. Пора пересмотреть подходы к применению гормональных контрацептивов, а попутно и их общеисторическую роль, поскольку эта группа препаратов не

[Рожает здорового ребёнка здоровая женщина, которая имеет сохранённый репродуктивный потенциал.]

кроется одна из ведущих причин глобального роста **гинекологической заболеваемости** во всём мире в текущем столетии. В первую очередь это относится к **гиперпластическим и неопластическим** болезням.

К счастью, современная женщина вовсе не обязана ради сохранения здоровья безостановочно беременеть, рожать и кормить (за исключением ситуаций, когда такой жизненный план — осознанный выбор). Перечисленные ранее неблагоприятные следствия эколого-репродуктивного диссонанса во многом **предотвратимы**, если на период, когда пара не планирует деторождения, гипоталамо-гипофизарно-яичниковая ось будет надёжно стабилизирована. Доказательством можно считать тот факт, что комбинированные гормональные контрацептивы эффективны в профилактике и/или лечении большинства гормонозависимых заболеваний и нарушений репродуктивной системы⁵.

В настоящем информационном бюллетене суммированы современные данные метаанализов, которые выполнены на большой выборке пациен-

только способна регулировать фертильность, но и обладает значительно более масштабным спектром ценных влияний:

1] сохранение гинекологического здоровья и овариального резерва на популяционном уровне;

2] anti-age-действие: не просто косметический эффект, а истинная отсрочка возрастного регресса женского организма;

3] увеличение продолжительности и качества жизни.

В ситуации с оральной контрацепцией «вмешательством в природу» следует считать именно отказ от использования столь необходимых женщине «каникул» гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси и отступление тем самым от биологически востребованных периодов репродуктивного покоя, а вовсе не рациональное стремление избежать аборт и прочих возможных нарушений репродуктивного здоровья с помощью контрацепции.

Однозначно, что рожает здорового ребёнка здоровая женщина, которая имеет сохранённый репродуктивный потенциал и чья репродуктивная си-

стема не изранена абортами, не истощена обильными менструациями, борьбой с инфекциями и стрессом. При использовании комбинированных эстроген-гестагенных препаратов, **изначально** созданных для контрацепции, их фармакологическое воздействие **контролирует деятельность репродуктивной оси**, даёт ей «медикаментозный сон-отдых», изначально возвращая систему к стабильности⁶; при информированном учёте возможных рисков (а побочные эффекты сегодня уже хорошо изучены) подобную тактику следует считать благом для пациентки. Установлено, что ежемесячное менструальное кровотечение не имеет самостоятельной биологической целесообразности, равно как и прочие циклические изменения, включая колебания уровней половых стероидов и собственно овуляцию, если зачатия не происходит; длительное подавление этих процессов гарантированно обратимо и вполне безопасно для здоровья женщины.

К тому же сегодня очевидно, что в зависимости от клинической ситуации на момент обращения к врачу, генетической предрасположенности и состояния здоровья назначением эстроген-гестагенных контрацептивов можно решить множество разнообразных **терапевтических** и профилактических задач.

Статистика: ложка дёгтя

Отечественной акушерско-гинекологической общественности предстоит принять на себя ответственность за тот факт, что в России XXI века любые методы контрацепции до сих пор применяют недостаточно широко.

По данным Института политики в отношении Земли⁷, около 90% противозачаточных средств, используемых в большинстве стран мира, обладают достаточным уровнем надёжности. Однако в России число женщин, использующих высокоэффективные методы контрацепции, **не превышает 35%** (оральные гормональные контрацептивы — 14%, внутриматочные средства — 20%, женская стерилизация — 1%)^{8,9}.

Оставшиеся 65% россиянок, не используя контрацепцию как таковую или применяя малонадёжные методы, подвергают своё здоровье в целом и репродуктивные планы в частности недопустимому на сегодня риску, в случае незапланированной беременности прибегая к архаичному способу регулирования рождаемости — аборту. Недополучают они и всех других протективных модальностей гормональных средств с контрацептивным действием.

Профилактические резервы

Современная гормональная контрацепция обеспечивает дополнительные доказанные **неконтрацептивные** эффекты, соответственно, обладая клиническими преимуществами по сравнению с методами, позволяющими предотвратить наступление беременности и, возможно, снизить риск ИППП/ВИЧ-инфекции, — но не более того. Именно поэтому трендом текущего десятилетия стала возможность использования гормональных контрацептивов по показаниям, **не связанным** непосредственно с первоначальной потребностью планировать деторождение. Как отметил Дэвид Серфати (David Serfaty, 2011), «...применение современных контрацептивных средств, особенно гор-



* Данные IMS, 2014. // 1. А.Л. Унянин «Лечебные аспекты применения оральных контрацептивов, содержащих дроспиренон», 2013. // 2. С.А. Леваков «Опыт применения эстроген-гестагенов средств в профилактике рецидивов эндометриоза», 2013. // 3. И.В. Кузнецова, В.А. Коновалов «Современная терапия предменструального синдрома», 2013. // 4. Schtamm G., Steffens D. A. 12-month evaluation of the CMA-containing contraceptive Belara: efficacy, tolerability and antiandrogenic properties. Contraception, 2003. // 5. В.Н. Серов «Гормональная контрацепция как метод реабилитации после абортов» Гинекология, том 12, №1. // 6. И.В. Кузнецова, пособие «И гиперпластические процессы эндометрия», 2009. // 7. В.В. Яглов «Особенности выбора пероральной гормональной контрацепции», 2011, гинекология, том 13 № 5. // 8. Всемирная организация здравоохранения. Экстренная контрацепция. Информационный бюллетень №244. Июль 2012 г. // 9. М.И. Лебедева, О.Д. Руднева «Ренессанс внутриматочной контрацепции», информационный бюллетень, 2013.

АЛЬНОЙ КОНТРАЦЕПЦИИ В РОССИИ*



Белара ПН 014429/01; Мидиана ЛСР-008855/10;
Силует ЛП-001145; Эскапел ПН 015924/01;
Голдлили ФСЗ 2010/08041; Димиа ЛП-001179;
Линдинет 20 ПН 015122/01; Линдинет 30 ПН 015123/01



www.love4life.ru

Телефон горячей линии:
8 800 200 55 22

Реклама

мональных, у женщин, не нуждающихся в контрацепции, становится новой главой в её истории и новым направлением в гинекологии».

Эксперты Американской коллегии акушеров-гинекологов¹⁰ в 2010 году опубликовали клинические рекомендации, где перечислены **неконтрацептивные** профилактические и терапевтические возможности гормональных контрацептивных препаратов в отношении следующих заболеваний:

- рак эндометрия, яичников и колоректальный рак;
- дефицит минеральной плотности костной ткани у женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста;
- когнитивные нарушения;
- атрофический вагинит и постменопаузальные урогенитальные расстройства;
- нарушения менструального цикла;
- дисменорея;
- предменструальный синдром;
- менструальная мигрень;
- функциональные кисты яичников;
- акне;
- гирсутизм;
- доброкачественные дисплазии молочных желёз;
- кровотечения, связанные с миомой матки;
- тазовая боль, связанная с эндометриозом, и собственно эндометриоз.

Некоторые из них, например акне, гирсутизм, предменструальный синдром, обильные менструации, сегодня включены в перечень официально зарегистрированных медицинских показаний к применению, указанных в инструкции к препарату. При подобном разнообразии протективных и лечебных свойств современных гормональных контрацептивных средств становится очевидной вся **абсурдность** гормонофобических настроений в среде гинекологов, особенно при наличии чётких медицинских критериев приемлемости всех без исключения методов контрацепции, которые регулярно пересматриваются с учётом пополнения доказательной базы.

Если принимать во внимание гормональную подоплёку, примерно **70%** всех гинекологических диагнозов следует относить к сфере **эндокринной гинекологии**. Именно поэтому использование комбинированных контрацептивов, которые позволяют решить сразу несколько медицинских и социальных проблем индивидуума, существенно повышает эффективность охраны репродуктивного здоровья женской популяции в целом.

Эстроген-гестагенные средства снижают общую смертность

Неприятие на популяционном уровне идеи «гормонального вмешательства в организм» в России более чем заметно: оральными контрацептивами пользуются не более 14% женщин фертильного возраста, а оценка фармдистрибьюторов, ведущих статистику реальных продаж, ещё скромнее — 4%*. Хотя использование контрацепции действительно растёт⁸, необоснованная боязнь гормональных

* Врачебные страхи и опасения: в эпицентре шторма // StatusPraesens. 2012. № 1 (17). С. 66–72.



По сравнению с женщинами, никогда не применявшими гормональных контрацептивов, пользовательницы эстроген-гестагенных средств **имеют достоверно меньший риск (смертности от всех причин)*** (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,93). За 39 лет наблюдений смертность в группе применявших данные препараты была **на 12% меньше**.

* Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // BMJ. 2010. Vol. 340. P. 927.

противозачаточных средств лишает женскую часть населения России спектра позитивных влияний, эффективно улучшающих здоровье жительниц Европы (гормональные контрацептивы применяют 36,5%), Австралии (30,6%), Северной Америки (23%).

Эпохальная публикация 2010 года в одном из самых авторитетных медицинских журналов мира — British Medical Journal¹¹ — суммировала **39-летний опыт** сравнительного наблюдения за большой выборкой британских женщин, применявших либо никогда не применявших противозачаточные таблетки. Всего в когорту вошли 46 112 пациенток; в группе не применявших оральные контрацептивы общее число женщино-лет наблюдения составило 378 006, в группе пользовательниц — 819 175. Польза таблетированной гормональной контрацепции в целом была чётко суммирована действительно революционным выводом: «По сравнению с женщинами, никогда не применявшими оральную контрацепцию, пользовательницы гормональных противозачаточных средств имеют достоверно меньший риск смерти от всех причин (ОР 0,88; 95% ДИ 0,82–0,93)».

Иными словами, вопреки ожиданиям пессимистов, что за блокаду овуляции и профилактику нежеланно-

го зачатия придётся расплачиваться продолжительностью жизни, в группе принимающих оральные контрацептивы **риск умереть был на 12% меньше**, чем за тот же временной промежуток у женщин, никогда их не применявших. Причём действительно важным обстоятельством следует признать **срок наблюдения — 39 лет**. При общей истории контрацептивной таблетки длительностью всего лишь в 50 лет это означает, что эффект сокращения общей смертности был свойственен даже контрацептивам первых поколений, частота нежелательных побочных влияний у которых закономерно была более высока по сравнению с препаратами последних поколений¹².

Предупреждение абортов и их негативных последствий

Пожалуй, даже одного факта снижения общей смертности достаточно для того, чтобы перестать относиться к идее гормональной контрацепции с недоверием, однако спектр положительных влияний этой группы препаратов значительно шире. Как с медицинской, так и с общечеловеческой точки зрения пер-

вое место в «рейтинге полезности» должен занимать главный эффект этой группы средств — **собственно противозачаточный**; помимо прямого удобства для женщины, он несёт гуманистическую миссию, сохраняя гинекологическое здоровье пользовательницы и резерв воспроизведения популяции. Именно в этом состоит главный смысл предотвращения вреда от аборта, представляющего собой репродуктивную (и не только) катастрофу, реализованная вредоносность которого для будущего России достигает масштабов эпидемии.

По официальным данным 2013 года, в нашей стране было выполнено немногим более миллиона абортов — 1 012 399, то есть чёткой тенденции к снижению этого показателя с годами по-прежнему не сформировано: как ни жаль, соотношение «роды/аборты» составляет 1:1,87, и за последние 3 года оно не только не улучшилось, но, напротив, ухудшилось (для сравнения: в 2011 году — 1:1,5)¹³. Это может быть обусловлено тем, что россиянки просто стали больше беременеть, поскольку число женщин в возрасте активного деторождения (рождённых в 80-е годы) сейчас максимально за последние три десятилетия, а признаки про-абортной культуры в российском обществе по-прежнему выражены.

О вреде абортов сказано более чем достаточно, однако особенно красноречивы следующие два факта: практически каждый второй аборт выливается в бесплодие¹⁴, а каждое прерывание беременности методом дилатации и кюретажа (в России, по данным 2012 года, это 53,5%, не считая вакуум-аспирации — 34,5%) оставляет после себя реальную угрозу хронического эндометрита и/или атрофии эндометрия¹⁵. Однако и более безопасные способы завершения нежеланной беременности, стрессово прерывая планомерную работу гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, несут в себе очевидный вред для репродуктивной системы, что чрезвычайно уместно резюмировать ёмкой максимой «Лучший аборт — аборт, которого не было». Именно эту миссию берут на себя и реализуют современные методы гормональной контрацепции.

В качестве особого варианта профилактики нежеланной беременности следует признать **экстренную гормональную контрацепцию**. Не менее 25% россиянок репродуктивного возраста используют крайне малоэффективные методы контрацепции¹⁶, такие как прерванный половой акт и календарный метод. Отчасти это объясняет «абортный менталитет»: к хирургическому выскабливанию стенок полости матки прибегают как ко «второму этапу контрацепции», когда беременность всё же наступила. Существует прогрессивная альтернатива — приём 1,5 мг левоноргестрела (одна таблетка «Эскапела» или 2 таблетки «Постинора») не позднее 72 ч после незащищённого (либо неадекватно защищённого) полового акта, что позволяет в 98,9% уберечь женщину от вероятного аборта и связанных с ним осложнений. Данный метод планирования фертильности не имеет ограничений в использовании, безопасен и рекомендован ведущими медицинскими сообществами.

[Практически каждый второй аборт выливается в бесплодие, а каждое прерывание нежеланной беременности методом дилатации и кюретажа (российская «классика») оставляет после себя реальную угрозу хронического эндометрита и/или атрофии эндометрия.]

Профилактика гинекологических заболеваний

Снижение вероятности рака трёх локализаций

Снижение вероятности **рака яичников** — одно из важнейших преимуществ гормональной контрацепции, обусловленное супрессией овуляции. Во-первых, при приёме комбинированного контрацептива не происходит повторных механических травм тканей яичника, требующих локальной пролиферации в процессе заживления. Во-вторых, клетки яичника не подвергаются активным циклическим превращениям под влиянием ФСГ и ЛГ¹⁷. Начальный профилактический эффект наблюдают уже спустя 3–6 мес от начала приёма препаратов; вероятность заболеть снижается на 6% каждый год терапии, а максимальная профилактическая эффективность (до 80% сокращения риска) зарегистрирована в популяциях женщин, использующих гормональные контрацептивы 10 лет и более^{18,19}. Это ценнейшее профилактическое преимущество не зависит от дозировок и состава комбинированного контрацептива, о чём CDC (Центр контроля заболеваний, США) и Национальный институт детского здравоохранения и развития человека официально сообщили ещё в 1987 году²⁰.

Только лишь факт применения этих средств когда-либо в жизни, безотносительно длительности использования, снижает общую вероятность рака яичников на 27%, причём протективный эффект сохраняется 30 лет и дольше^{12,21}.

Пациентки с эндометриозом входят в группу более высокого риска по раку яичников по сравнению с общей популяцией²², поэтому длительное использование гормональных контрацептивов в этой когорте имеет дополнительное обоснование²³.

Даже 1 год применения гормональных контрацептивов снижает вероятность **рака эндометрия** вдвое; протективный эффект сохраняется 20 лет и более, а его выраженность возрастает (до 80% в некоторых исследованиях) по мере увеличения длительности использования метода¹⁷. Указанные результаты справедливы для трёх наиболее значимых гистологических вариантов рака эндометрия: аденокарциномы, аденосквамозной карциномы и аденоакантомы.

В отличие от вышеприведённых данных, выраженный (до 81%) протективный эффект оральных контрацептивов в отношении опухолей ободочной и прямой кишки сохраняется лишь на протяжении приёма этих средств и не коррелирует со стажем использования^{24,25}.



© Alexander Titov / фотобанк Лори

Противоопухолевый потенциал не-контрацептивного назначения эстроген-гестагенных средств позволяет монахиням **избежать онкологических рисков бездетности**, прямого следствия приносимого ими обета безбрачия*.

* Britt K., Short R. The plight of nuns: hazards of nulliparity // Lancet. 2012. Jun 23. Vol. 379 (9834). P. 2322–2323. [doi: 10.1016/S0140-6736(11)61746-7. Epub. 2011. Dec 7.]

Чтобы проиллюстрировать противопухольевый потенциал неконтрацептивного назначения оральных контрацептивов, британские коллеги выполнили исследование (2012), показавшее, что использование этих препаратов позволяет монахиням **избегать онкологических рисков бездетности**, прямого следствия приносимого ими обета безбрачия²⁶. Нет никаких причин отказывать в этом доказанном защитном влиянии остальным женщинам репродуктивного возраста в популяции, даже если по каким-либо обстоятельствам собственно контрацепция им не нужна. Вместе с тем при назначении оральных контрацептивов не по прямым показаниям возникает проблема информированного согласия, которая в настоящее время в нашей стране далека от окончательного решения.

Миома матки: резерв профилактики

Высокая распространённость миомы матки в популяции, в том числе у молодых и нерожавших женщин, корреляция между заболеваемостью миомой и «репродуктивным стажем» (пик верификации заболевания приходится на поздний репродуктивный и пременопаузальный возраст)²⁷ позволяют обоснованно предполагать, что происхождение этого образования **связано с избыточным количеством менструальных циклов** в течение жизни у современных женщин²⁸.

Связь между паритетом и риском миомы матки исчерпывающе доказана за более чем 20 лет клинических и эпидемиологических исследований^{29,30}: чем меньше у женщины было беременностей и родов, тем выше риск миомы. Очевидно, что общим знаменателем как для беременности, так и для миомы матки выступает гормональная регуляция менструального цикла, а провоцирующим фактором —

«холостой ход на полных оборотах», иными словами, частые превращения в миометрии на ультраструктурном уровне в течение длительного периода жизни, не предусмотренные генетически закодированной репродуктивной программой с точки зрения биологии и антропологии.

Продолжая аналогию, можно сказать, что стабилизация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси на период, когда женщина откладывает деторождение, целесообразна не только для экономии «бензина» (овуляторного резерва), но и для сохранения ресурса «двигателя» (анатомической и функциональной полноценности органов репродуктивной системы, в первую очередь — матки).

Хотя **лечебный** эффект комбинированных гормональных контрацептивов в собственно терапии миомы невелик (препараты способны приостановить рост миоматозного узла, если его размер не превышает 2 см в диаметре, к тому же в России для этой цели ни один из них официально не зарегистрирован), **профилактический** потенциал своевременного назначения средств данной группы огромен¹⁷. Опубликованы работы, демонстрирующие, что риск формирования миомы матки **снижается** по мере накопления стажа использования оральных контрацептивов³¹. Безусловно, для определения чёткой количественной зависимости необходимы масштабные ретроспективные сравнительные исследования, сопоставляющие вероятность миомы матки у женщин с различными репродуктивными паттернами и анамнезом в отношении гормональной контрацепции.

Функциональные кисты яичников: и лечить не придётся

Ещё с 1970-х годов было замечено, что у пользовательниц гормональной

контрацепции частота функциональных яичниковых кист ниже, что вдохновило первые попытки применения контрацептивных таблеток для лечения этого состояния. Тем не менее сегодня вопрос о **лечении** посредством комбинированных эстроген-гестагенных средств функциональных кист яичников всё же **контраверсионен**.

С одной стороны, Кокрейновский обзор 2014 года³² резюмирует, что препараты этой группы предупреждают, но не лечат функциональные кисты яичников, однако чрезвычайно авторитетные российские гинекологи (Геворкян М.А. и соавт., 2011)³³ находят контраргументы этому постулату в виде документированной клинической эффективности некоторых новых схем. Отечественным специалистам и ранее случалось находить принципиально новые пути решения глобальных проблем, считавшихся однозначно нерешаемыми.

Как бы то ни было, именно **профилактическая** ценность средств, тормозящих гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось, применительно к функциональным кистам яичников в настоящее время уже не вызывает сомнений^{34,35}.

Доброкачественные заболевания молочных желёз

Хорошо изучен также протективный эффект гормональных контрацептивов в отношении доброкачественных образований молочных желёз, в том числе протоковой гиперплазии, фибroadеномы, фиброзно-кистозной мастопатии. Безусловно, существуют сведения о том, что у женщин, в молочной железе которых **уже сформировались** злокачественно перерождённые клетки, использование экзогенных эстрогенов в сочетании с некоторыми видами синтетических прогестагенов способно усилить пролиферацию опухоли. Однако гестагены III поколения (дезогестрел и гестоден) снижают пролиферативную активность опухолевых клеток молочной железы, не влияют на эстрогеновые рецепторы и не увеличивают риск рака молочной железы³⁶.

Лечебные возможности

Эндометриоз и гиперплазия эндометрия без атипии

Разработаны схемы применения комбинированных гормональных контрацептивов у женщин, страдающих эндометриозом, до возникновения необходимости лапароскопического подтверждения диагноза или при отсутствии такового. Указанная тактика в ряде ситуаций позволяет отсрочить инвазивное и дорогостоящее хирургическое лечение, избежать возможных осложнений вмешательства или даже вмешательства вообще. С наибольшим эффектом в этих случаях применяют препараты с диеногестом³⁷.

Пролонгированный режим комбинированной контрацепции особенно ценен в отношении патологических состояний, когда даже небольшие колебания активности гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы в «безгормональные» дни ухудшают течение заболевания с возникновением/усилением нежелательных симптомов. Так, согласно Глобальному консенсусу по эндометриозу, принятому в 2013 году,

комбинированные оральные контрацептивы наряду с прогестагенами назначают эмпирически как при предполагаемом эндометриозе, так и для профилактики рецидивов заболевания после хирургического удаления эндометриодных очагов³⁸.

Комбинированные оральные контрацептивы в пролонгированном непрерывном режиме не только уменьшают **болевым синдром** и **сокращают размер** уже существующих очагов эндометриоза³⁹, они также признаны эффективным методом профилактики рецидивов эндометриоза после хирургического удаления кист. Вопрос лечения вторичной **дисменореи**, сопровождающей эндометриоз, также целесообразно рассматривать сквозь призму эффектов диеногеста (гестагенный компонент препарата «Силует»). Терапевтическая эффективность диеногеста в составе препарата «Силует» носит патогенетический характер: обладая антипролиферативным эффектом, он обеспечивает регресс эндометриодных очагов и повышает эффективность терапии, предупреждая появление повторных эпизодов болезни. Диеногест блокирует ароматазу в клетках эктопического эндометрия, а значит выработку эстрадиола в гетеротопиях⁴⁰, и лишает эктопические импланты возможности пролиферировать, скрываться от иммунокомпетентных клеток⁴¹, и инициировать неопластические процессы⁴².

Аналогичные комментарии правомочны при **гиперплазии эндометрия без атипии**. Результатом применения комбинированных контрацептивов в пролонгированном режиме сроком не менее 6 мес служит низкая частота рецидивов гиперплазии эндометрия — 9,7%; при обычном режиме показатель составляет не менее 18,7%*.

Надевая белое

К дополнительным преимуществам гормональной контрацепции, пока ещё недостаточно используемым врачами и их пациентками, можно отнести возможность регуляции **длительности** менструального цикла, что актуально при потребности отсрочить наступление очередной менструации (например, во время отпуска или на период свадебного торжества). Хотя приближение ритма менструальноподобных кровотечений к естественной частоте психологически комфортно для женщины (этот показатель считают одной из положительных характеристик комбинированной гормональной контрацепции), у некоторых потребительниц оральных контрацептивов менструации исчезают вовсе, причём вероятность кровотечений прорыва не возрастает. По итогам неоднократных анкетирований, сами пациентки с аменореей на фоне медикаментозной стабилизации гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси оценивают это обратное состояние положительно, сообщая о повышении качества жизни⁴³.

Пролонгированный режим приёма эстроген-гестагенных средств предпочтителен в комбинированной терапии менструальной мигрени, дисменореи и других состояний, однако может быть выбран без оглядки на дополнительные лечебные эффекты: достаточно учесть желание женщины «чтобы менструальноподобная реакция происходила реже». Как правило, подобный настрой демонстрируют пациентки, страдающие расстройствами менструаций (выраженный болевой синдром, значительная кровопотеря и т.п.). Интересны результаты мультицентрового опроса женщин об их отношении к менструациям и интервалам между ними¹⁴: примерно 70–85% женщин не хотели бы иметь менструальное кровотечение ежемесячно.

* Кузнецова И.В. Эндометрий под присмотром. Нарушения менструального цикла и гиперплазия эндометрия: что мы лечим? // StatusPraesens. 2012. №3 (9). С. 41–47.

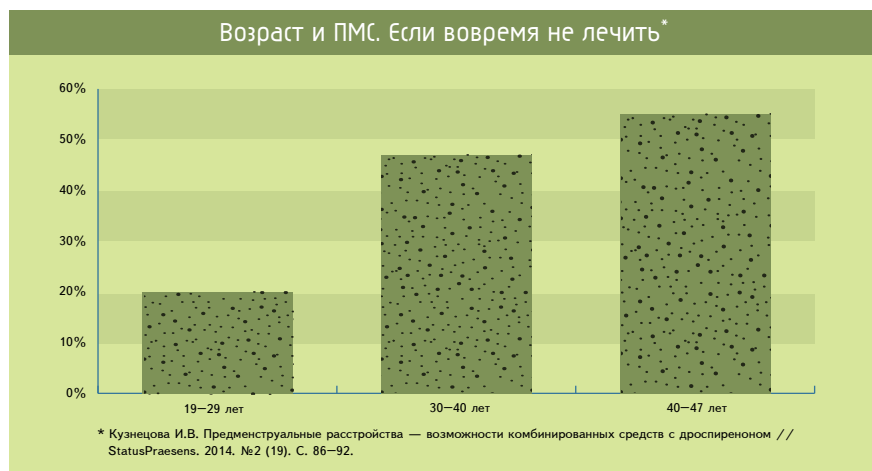
Дисменорея: сигнал SOS

Если учитывать лёгкие формы дисменореи, то болевые ощущения на протяжении «критических дней» отмечают **82% женщин** в популяции. Подобную картину никак нельзя считать в полной мере физиологической, а причиной происходящего следует признать именно нарушение циклической секреции гонадотропинов и дисбаланс половых стероидов (гиперэстрогения): высокая концентрация простагландинов в эндометрии существенно повышает сократительную активность матки, что составляет первый компонент болевого синдрома. На этом фоне спазм сосудов формирует **локальную ишемию** миометрия, а раздражение нервных окончаний при тканевом **ацидозе** клинически проявляется болью — второй компонент.

Диагноз первичной дисменореи ставят при исключении всех прочих возможных причин; терапию назначают с учётом патогенеза (аномальное повышение концентрации простагландинов в эндометрии вследствие дисбаланса эстрогенов и прогестерона во вторую фазу цикла). Чаще всего для этой цели применяют аналоги прогестерона, усиливающие гестагенное «плечо» циклических гормональных колебаний, например комбинацию этинилэстрадиола и хлормадинона ацетата («Белара»). Этим назначением можно купировать не только дисменорею, но и другие расстройства менструации, вызванные тем же относительным дефицитом прогестерона. Слабое сродство хлормадинона ацетата к глюкокортикоидным рецепторам усиливает его эффект при дисменорее. Доказана способность хлормадинона ацетата блокировать активность ферментов (фосфолипазы A_2 и ЦОГ-2), участвующих в синтезе простагландинов.

Предменструальный синдром и дисфорические состояния

Нефизиологичная «эксплуатация» яичников современной женщиной (без периодов отдыха в виде беременности и лактации) сопровождается чрезвычайно высокой частотой нарушений менструального цикла. Вслед за ежемесячными ко-



лебаниями соотношения гормонов подвергаются изменениям также **соматическое и эмоциональное** состояние женщин. Выраженный предменструальный синдром (ПМС) наблюдают у 13–26% женщин. Наиболее тяжёлую его форму — предменструальное дисфорическое расстройство (ПМДР) — диагностируют у 3–8%*. Каждая третья женщина с симптомами предменструального напряжения самостоятельно принимает медикаменты для облегчения своего самочувствия или даже обращается к специалистам, поскольку страдает качество её жизни: примерно у 7% симптомы настолько тяжелы, что нарушают работоспособность.

Для циклических расстройств, связанных с менструацией, характерны не только боли внизу живота, в пояснице и крестцовой области, но и комплекс вегетативных симптомов: мигрень, сердцебиение, рвота, диарея, высыпания на коже, нарушения сна и т.д. Если женщина не получает лечения, то патологический процесс, раскачиваемый циклическими изменениями в гормональном статусе, может прогрессировать: в 19–29 лет ПМС наблюдают у каждой пятой женщины (20%), в 30–40 лет — почти у каждой второй (47%), а в 40–47 лет — более чем у половины (55%)*; затем картина может трансформироваться в тяжело протекающий климактерический синдром.

Назначение комбинированных оральных контрацептивов, особенно содержащих дроспиренон (в их числе — «Димиа», «Мидиана»), — весьма эффективный способ нормализации настроения и улучшения качества жизни пациенток с выраженной симптоматикой ПМС⁴⁴. Стабилизация репродуктивной оси фактически «обнуляет» гормональные нарушения, выключая овуляцию, а ещё с 70-х годов XX века известно, что ПМС и ПМДР не возникают при ановуляторных циклах⁴⁵. Из исследований на животных стало известно, что производные прогестерона повышают концентрации аллопрегнанола и β-эндорфинов в различных зонах головного мозга, то есть воздействуют на нервные клетки на нейромедиаторном уровне⁴⁶ через рецепторы γ-аминомасляной кислоты (ГАМК), снижая уровень стресса, оказывая седативное, анксиолитическое и антиэпилептическое действие.

Доказательная база по эффективности комбинированных контрацептивов, содержащих дроспиренон (в том числе — «Димиа», «Мидиана»)^{47,48}, при ПМС и ПМДР нашла в гинекологии практическое применение.

Антиандрогенное действие и косметический эффект

Чаще всего ухудшение состояния кожи в подростковом периоде жизни связано с физиологическим повышением синтеза андрогенов. В более старшем возрасте наиболее часто андроген-ассоциированные изменения кожи и её придатков наблюдают у женщин, страдающих синдромом поликистозных яичников. Однако, как правило, первые симптомы этого состояния заметны уже в пубертате: себорея, гирсутизм и акне.

Акне (вульгарные угри) — чрезвычайно распространённое хроническое воспалительное заболевание кожи; с ним сталкиваются примерно 80% девочек-подростков, 8% женщин 25–34 лет, 3% женщин 35–44 лет⁴⁹. Наибольшую частоту акне отмечают в возрасте 14–16 лет, однако без адекватной терапии угревые высыпания у большинства женщин могут продолжаться до 20–25 лет

* Кузнецова И.В. Предменструальные расстройства — возможности комбинированных средств с дроспиреноном // StatusPraesens. 2014. №2 (19). С. 86–92.

[У большинства пациенток с гирсутизмом регулярное применение оральных контрацептивов с антиандрогенным действием замедляет или полностью прекращает «неженственный» рост волос.]

и далее, нередко приводя к разнообразным эмоциональным и психологическим расстройствам. Успешное лечение заболевания, напротив, способствует общему благополучию женщин любого возраста, заметно повышая качество жизни^{50,51}.

Степень тяжести акне не коррелирует напрямую с концентрацией андрогенов в крови; порой дело не в «нормальности» показателей, а в повышенной чувствительности рецепторного аппарата клеток кожи к этим гормонам. В обновлённых рекомендациях Всемирного альянса по улучшению исходов угревой болезни (Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group⁵²) в традиционную схему лечения (антибиотики, ретиноиды и т.п.) рекомендовано включать антиандрогенные препараты не только при тяжёлой, но и при умеренной форме заболевания. Из производных прогестерона значимой антиандрогенной активностью в терапевтических дозах обладают **ципротерон**, **хлормадинон**, **диеногест** и **дроспиренон**⁵³. Наиболее эффективной в антиандрогенном отношении признана комбинация этинилэстрадиола и ципротерона ацетата. Вместе с тем у препарата с хлормадином («Белара») зарегистрирован клинический эффект в отношении акне, сопоставимый с действием ципротеронсодержащего контрацептива. Однако хлормадинон обладает лучшим профилем безопасности в отношении тромбоемболий, что делает «Белару» одним из препаратов выбора для лечения акне⁵⁴.

Гирсутизм (избыточный рост волос на теле по мужскому типу) — ещё более серьёзная косметическая и психологическая проблема, чем акне, также в большинстве случаев решаемая назначением комбинированных контрацептивов с антиандрогенным эффектом. Согласно рекомендациям Международного эндокринологического общества⁵⁵, продолжительность лечения должна быть не менее 6 мес (столько в среднем живёт волосяной фолликул), причём уже выросшие до терминального уровня волосы под влиянием терапии не исчезнут, их следует эпилировать.

У большинства пациенток с гирсутизмом регулярное применение оральных контрацептивов с антиандрогенным действием замедляет или полностью прекращает «неженственный» рост волос. Так, по данным, полученным в ходе рандомизированного исследования 2009 года, 36% женщин отметили полное исчезновение симптомов гирсутизма к концу первого года приёма комбинации «30 мкг этинилэстрадиола + 2 мг хлормадинона ацетата»⁵⁶.

Эстроген-гестагенные новости: антивозрастные тенденции

Снижение концентраций половых гормонов по мере приближения к менопаузе сопровождаются следующие изменения структуры кожи⁵⁷:

- уменьшение тургора и гигроскопических свойств кожи (снижение синтеза гиалуроновой кислоты), ухудшение эластичности кожи (снижение синтеза коллагена и эластина);

НЕ-КОНТРАЦЕПЦИЯ?

ПОЛЬЗА КОМБИНИРОВАННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ
КОНТРАЦЕПЦИИ УЖЕ ДАВНО НЕ ОГРАНИЧЕНА СУГУБО
ПРОТИВОЗАЧАТОЧНЫМИ ЭФФЕКТАМИ*.



ПРОТИВО- ЗАЧАТОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

- Предупреждение нежеланных беременностей



ПОЛЬЗА ДЛЯ РЕАЛИЗАЦИИ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ

- Профилактика аборта (медицинского, самопроизвольного)
- Снижение вероятности внематочной беременности
- Уменьшение риска осложнений и смертности, связанных с беременностью
- Сохранение овариального резерва (числа яйцеклеток в яичниках)



СОВРЕМЕННЫЕ ЭСТРОГЕН-ГЕСТАГЕННЫЕ ПРЕПАРАТЫ У ЖЕНЩИН,
НЕ НУЖДАЮЩИХСЯ В ПРЕДУПРЕЖДЕНИИ БЕРЕМЕННОСТИ, —
НОВАЯ ГЛАВА В ИСТОРИИ КОНТРАЦЕПЦИИ.

ПОЛЬЗА ДЛЯ ЖЕНСКОГО ЗДОРОВЬЯ

- Профилактика рака яичников и эндометрия
- Лечение дисменореи (безболезненные менструальноподобные реакции или полное исчезновение периодических кровянистых выделений)
- Профилактика синдрома поликистозных яичников
- Коррекция предменструального синдрома
- Разнообразные варианты оптимизации «контроля цикла»; возможность переноса менструальноподобной реакции во времени и индукция аменореи (при необходимости)
- Профилактика менструальной мигрени
- Значительное снижение риска воспалительных заболеваний органов малого таза и эндометриоза
- Предупреждение доброкачественных опухолей яичников и молочных желёз



ПОЛЬЗА ДЛЯ СОМАТИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ

- ! · Общее увеличение продолжительности жизни
- Профилактика анемии, связанной с чрезмерной менструальной кровопотерей
- Коррекция гормонального фона, в том числе гиперандрогенизма
- Сохранение физиологической костной массы
- Снижение риска колоректального рака
- Предупреждение ревматоидного артрита



* Из Клинических рекомендаций, изданных Американской коллегией акушеров и гинекологов⁴⁹ с дополнениями^{53,56}.

Авторы идеи: Маклецова С.А., Симоновская Х.Ю., Добрецова Т.А.,
SP, 2015 год.
Художник — Александр Киреев.

SP

- замедление деления клеток эпидермиса и нарушение их ороговения;
- появление пигментных пятен (нарушение активности меланоцитов и избыточный синтез меланина).

Экзогенная гормональная поддержка в этой клинической ситуации активизирует пролиферацию кератиноцитов и тормозит деградацию коллагена, а эстрогены дополнительно подавляют апоптоз этого пула клеток, тем самым предотвращая эпидермальную атрофию. Именно эстрогеновыми влияниями обусловлена реактивация синтеза коллагена, выработки мукополисахаридов и гиалуроновой кислоты в коже; тем не менее назначение монопрепаратов эстрогена нежелательно с учётом возможных побочных эффектов; для их нивелирования необходима **комбинированная** эстроген-гестагенная терапия. Именно так экзогенно назначаемые половые стероиды тормозят хронологическое и вызванное чрезмерной инсоляцией старение кожи⁵⁷.

Важно, что гормональные контрацептивы предупреждают ранние изменения кожи (такие как расширенные поры и чрезмерное обезвоживание поверхностных слоёв эпидермиса), обусловленные воздействием агрессивных факторов окружающей среды или функциональным дисбалансом в ЖКТ⁵⁸. Например, спустя шесть циклов применения комбинации «этинилэстрадиол + хлормадинона ацетат» («Белара») у участниц исследования, проведённого в Германии, значительно сократился диаметр кожных пор, нормализовались показатели увлажнённости кожи на ранее сухих участках лица и в целом усилилась барьерная функция кожных покровов⁵⁹. Улучшение состояния кожи отметили около 90% женщин (всего обследовано более 20 тыс. женщин в 1600 клиниках по всей Германии).

Качество жизни

Влияние эстроген-гестагенных комбинаций на минеральную плотность костной ткани неоднозначно: с одной стороны, накоплено немало отдельных исследований, обнадёживающих в отношении профилактики **остеопенического синдрома** в перименопаузе, а также патологических переломов у молодых женщин с гипоэстрогенией и потерей костной массы¹⁷. Однако регулярные метаанализы, объединяющие сведения обо всех видах гормональных контрацептивов, включая имплантаты и пластыри, усредняют показатели и не позволяют сделать однозначных выводов на эту тему⁶⁰. По всей видимости, эстрогеновый компонент комбинированных гормональных препаратов оказывает клинически значимое остеопротекторное действие лишь в тех случаях, когда минеральная плотность костной ткани по тем или иным причинам снижена.

Большинство современных комбинированных оральных контрацептивов не влияют на **массу тела**, однако возможна её динамика за счёт умеренной задержки жидкости: синтетические прогестагены, не имеющие антиминералокортикоидных свойств натурального прогестерона, допускают активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы под влиянием этинилэстрадиола. Активно в отношении колебаний веса дискутируется также роль инсулинорезистентности. Комбинированные контрацептивы, в состав которых входит дроспиренон, контролируют содержание жидкости и натрия в организме, предупреждая прибавку массы тела и метеоризм. Также дроспиренонсодержащие препараты

(в том числе «Димиа» и «Мидиана») напрямую **блокируют липогенез** и дифференцировку незрелых адипоцитов в зрелые⁶¹, **снижают аппетит** в предменструальные дни и симптомы булимии при гиперандрогенных расстройствах^{62,63}. Более того, у пациенток с булимией, принимающих препараты с дроспиреноном, отмечают повышение содержания «белка сытости», холецистокинина, на фоне стабилизации уровня «белка голода», грелина⁶⁴. В среднем снижение массы тела на 2–3 кг при приёме эстроген-гестагенных препаратов с дроспиреноном в течение года наблюдают у 66% пациенток⁶⁵.



Прогрессивной части акушерско-гинекологической общественности предстоит большая работа по просвещению не только пациентов, но и коллег в отношении истинных возможностей комбинированной гормональной контрацепции, и первым этапом её выполнения должен стать глобальный пересмотр сути назначения препаратов этой группы — сегодня мы всё чаще должны говорить о беспрецедентной полезности для здоровья женщины в целом такого клинического эффекта этой группы средств, как **стабилизация гипоталамо-гипофизарно-яичниковой** оси и предотвращение бесполезных овуляций.

Возможно, смене идеологий мог бы способствовать критический подход к самому назначению этой фармацевтической группы. В столь деликатном деле, как репродукция человека, вещества, «направленные против чего-либо», подсознательно воспринимаются негативно (*contra conception* — лат. «против зачатия»). Каким же мог бы быть новый термин, максимально полно характеризующий возможности обсуждаемых гормональных средств? Возможно, следует пойти по пути описания физиологической активности, например «стабилизаторы гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси», однако многим такое название покажется слишком длинным, а аббревиатура из него — недостаточно информативной. Подлежат рассмотрению самые различные предложения («таймеры фертильности»? «пролонгаторы жизни»?), и лишь время покажет, какой из вариантов окажется наиболее удачным и войдёт в историю вместе с новым направлением гинекологической работы XXI века. Приглашаем читателей к дискуссии*.

Накопленные данные с каждым годом раскрывают научной общественности всю пагубность для репродуктивной системы и здоровья в целом бесцельных овуляций на протяжении десятилетий. Бережное отношение к репродуктивному потенциалу — вот та стратегия, которая нужна сегодня современному миру. И первыми должны это осознать, конечно же, акушеры-гинекологи.



* В группе ВКонтакте: https://vk.com/topic-17858597_31610084, на страницах журнала StatusPraesens, ждём писем на publish@praesens.ru.

Литература

1. Flatt T., Heyland A. Mechanisms of life history evolution: the genetics and physiology of life history traits and trade-offs. Oxford University Press, 2014. 504 p.
2. Зулумян Т.Н., Хамошина М.Б. Оценка влияния комбинированных оральных контрацептивов на состояние овариального резерва у юных и молодых женщин после оперативного вмешательства по поводу доброкачественных невоспалительных болезней яичников // Фарматека. 2013. №12 (265). С. 68–70.
3. Карсаевская Т.В. Социальная и биологическая обусловленность изменений в физическом развитии человека. М.: Медицина, 1970. 272 с.
4. Силуянова И.В. Моральная обусловленность заболеваний человека и социальная роль медицины в обществе. Доклад в рамках Международного медицинского медиафорума, Рим, 2014. — URL: <http://rsmu.ru/14162.html>.
5. Андреева Е.Н., Хамошина М.Б., Цапиева Е.О. Медикаментозная терапия обильных менструаций: вчера и сегодня // Доктор. Ру. Гинекология. Эндокринология. 2013. №7 (85). С. 33–37.
6. Хамошина М.Б., Савельева И.С., Зорина Е.А. и др. Послеабортная реабилитация — грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы // Гинекология. 2013. Т. 15. №1. С. 60–63.
7. Reading B.F. Growth in World Contraceptive Use Stalling; 215 Million Women's Needs Still Unmet Earth Policy Institute, 2012. — URL: http://www.earthpolicy.org/data_highlights/2012/highlights26.
8. Денисов Б.П., Сакевич В.И. Применение контрацепции в России (по материалам выборочного обследования) // Доказательная медицина и клиническая эпидемиология. 2009. №1. С. 34–39.
9. Сакевич В.И. Планирование семьи в России // Демоскоп Weekly. 2010. №409–410. — URL: <http://demoscope.ru/weekly/2010/0409/tema01>.
10. Carrie Armstrong ACOG Guidelines on Noncontraceptive Uses of Hormonal Contraceptives // Am. Fam. Physician. 2010. Vol. 82 (3). P. 288–295.
11. Hannaford P.C., Iversen L., Macfarlane T.V. et al. Mortality among contraceptive pill users: cohort evidence from Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study // BMJ. 2010. Vol. 340. P. c927.
12. Charlton B.M., Rich-Edwards J.W., Colditz G.A. et al. Oral contraceptive use and mortality after 36 years of follow-up in the Nurses' Health Study: prospective cohort study // BMJ. 2014. Vol. 349. P. g6356.
13. Основные показатели деятельности служб охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации / Э.Е. Запорожец, М.П. Шувалова, Л.М. Цыплякова, О.Г. Фролова. М.: ФГБУ НЦАГиП им. В.И. Кулакова Минздрава России, 2013. 102 с.
14. Тихомиров А.Л., Батаева А.Е. Лучше поздно, чем никогда // РМЖ. Акушерство и гинекология. 2013. №1. С. 26–30.
15. Ранние сроки беременности. 2-е изд., испр. и доп. / под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. М.: StatusPraesens, 2009. 480 с.
16. Кое-что о контрацепции: статистика и факты // Статистика.RU, 2007. — URL: http://statistika.ru/zdr/2007/12/13/zdr_9954.html
17. Schindler A.E. Non-contraceptive benefits of oral hormonal contraceptives // Int. J. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 11 (1). P. 41–47.
18. Siskind V., Green A., Bain C., Purdie D. Beyond ovulation: oral contraceptives and epithelial ovarian cancer // Epidemiology. 2000. Vol. 11(2). P. 106–110.
19. Kurta M.L., Moysich K.B., Weissfeld J.L. et al. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: results from a U.S.-based case-control study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2012 Vol. 21 (8). P. 1282–1292.
20. The reduction in risk of ovarian cancer associated with oral-contraceptive use. The cancer and steroid hormone study of the Centers for Disease Control and the National Institute of Child Health and Human Development // N. Engl. J. Med. 1987. Vol. 316 (11). P. 650–655.
21. Beral V., Doll R., Hermon C. et al. Collaborative Group on epidemiological studies of ovarian cancer. ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls // Lancet. 2008. Vol. 371 (9609). P. 303–314.
22. Zafrakas M., Grimbizis G., Timologou A., Tarlatzis B.C. Endometriosis and ovarian cancer risk: a systematic review of epidemiological studies // Front. Surg. 2014. Vol. 1. P. 14.
23. Modugno F., Ness R.B., Allen G.O. et al. Oral contraceptive use, reproductive history, and risk of epithelial ovarian cancer in women with and without endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 191 (3). P. 733–740.
24. Bosetti C., Bravi F., Negri E., La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis // Hum. Reprod. Update. 2009. Vol. 15 (5). P. 489–490.
25. Binefa G., Rodríguez-Moranta F., Teule A., Medina-Hayas M. Colorectal cancer: from prevention to personalized medicine // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20 (22) P. 6786–6808.

26. Britt K., Short R. The plight of nuns: hazards of nulliparity // *Lancet*. 2012. Vol. 379 (9834). P. 2322–2323.
27. Сидорова И.С., Унанян А.Л., Коган Е.А., Гуриев Т.Д. Миома матки у больных молодого возраста: клинико-патогенетические особенности // *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2010. №1. С. 16–20.
28. Gargett C.E., Masuda H. Adult stem cells in the endometrium // *Molecular Human Reproduction*. 2010. Vol. 16. №11. P. 818–834.
29. Meng Y., Zhang F., Blair T. et al. MRI of autotransplantation of bone marrow-derived stem-progenitor cells for potential repair of injured arteries // *PLoS One*. 2012. Vol. 7 (2). P. e31137.
30. Ning S., Shi-You C. Mechanisms simultaneously regulate smooth muscle proliferation and differentiation // *J. Biomed. Res*. 2014. Vol. 28 (1). P. 40–46.
31. Chiaffarino F., Parazzini F., La Vecchia C. et al. Use of oral contraceptives and uterine fibroids: results from a case-control study // *Br. J. Obstet. Gynaecol*. 1999. Vol. 106 (8). P. 857–860.
32. Grimes D.A., Jones L.B., Lopez L.M., Schulz K.F. Oral contraceptives for functional ovarian cysts // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014. Issue 4. Art. No. CD006134.
33. Геворкян М.А. Механизмы формирования и принципы патогенетической терапии функциональных кист яичников: клиническая лекция / М.А. Геворкян, И.Б. Манухин // *Проблемы репродукции*. 2011. №1. С. 22–27.
34. Caserta D., Ralli E., Matteucci E. et al. Combined oral contraceptives: health benefits beyond contraception // *Panminerva Med*. 2014. Vol. 56 (3). P. 233–244.
35. ACOG Practice Bulletin №110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives // *Obstet. Gynecol*. 2010. Vol. 115 (1). P. 206–218.
36. Havrilesky L.J., Gierisch J.M., Moorman P.G. et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer // *Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep)*. 2013. Vol. 212 (1). P. 514.
37. Rocha A.L., Reis F.M, Petraglia F. New trends for the medical treatment of endometriosis // *Expert. Opin. Investig. Drugs*. 2012. Vol. 21 (7). P. 905–919.
38. Neil P. Johnson and Lone Hummelshoj, for the World Endometriosis Society Montpellier Consortium. Consensus on current management of endometriosis // *Hum. Reprod*. 2013. Vol. 28 (6). P. 1552–1568.
39. Mehedintu C., Plotogea M.N., Ionescu S., Antonovici M. Endometriosis still a challenge // *J. Med. Life*. 2014. Vol. 7 (3). P. 349–357.
40. Yamanaka K. et al. Dienogest inhibits aromatase and cyclooxygenase-2 expression and prostaglandin E2 production in human endometriotic stromal cells in spheroid culture // *Fertil. Steril*. 2012. Vol. 97 (2). P. 477–482.
41. Mita S. et al. Dienogest inhibits nerve growth factor expression induced by tumor necrosis factor- α or interleukin-1b // *Fertil. Steril*. 2014. Vol. 101 (2). P. 595–601.
42. Miyashita M. et al. Dienogest reduces proliferation, aromatase expression and angiogenesis, and increases apoptosis in human endometriosis // *Gynecol. Endocrinol*. 2014. Vol. 30 (9). P. 644–648.
43. Mansour D., Verhoeven C., Sommer W. et al. Efficacy and tolerability of a monophasic combined oral contraceptive containing nomegestrol acetate and 17 β -oestradiol in a 24/4 regimen, in comparison to an oral contraceptive containing ethinylestradiol and drospirenone in a 21/7 regimen // *Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care*. 2011. Vol. 16 (6). P. 430–443.
44. Хамошина М.Б., Цапиева Е.О., Зорина Е.А., Гончарова О.В. Нейроэндокринные гинекологические синдромы: что могут комбинированные оральные контрацептивы? // *Доктор. Ру. Гинекология. Эндокринология*. 2012. №7 (75). С. 49–54.
45. Bäckström T., Bixo M., Johansson M. et al. Allopregnanolone and mood disorders // *Prog. Neurobiol*. 2014. Vol. 113. P. 88–94.
46. Pluchino N. et al. Selective effect of chlormadinone acetate on brain allopregnanolone and opioids content // *Contraception*. 2009. Vol. 80. P. 53–62.
47. Bitzer J., Paoletti A.M. Added benefits and user satisfaction with a low-dose oral contraceptive containing drospirenone: results of three multicentre trials // *Clin. Drug. Investig*. 2009. Vol. 29 (2). P. 73–78.
48. Прилпская В.Н., Межевитинова Е.А., Сасунова Р.А. и др. Результаты клинического применения препарата, содержащего дроспиренон, у женщин с тяжелой формой предменструального синдрома // *Акушерство и гинекология*. 2012. №2. С. 81–85.
49. Gollnick H., Cunliffe W., Berson D. et al. Global Alliance to improve outcomes in acne. Management of acne: a report from a Global Alliance to improve outcomes in acne // *J. Am. Acad. Dermatol*. 2003. Vol. 49. №1. P. 1–37.
50. Dunn L.K., O'Neill J.L., Feldman S.R. Quality of life, self-esteem, mood, and psychological disorders // *Dermatology Online Journal*. 2011. Vol. 17. №1. P. 1–7.
51. Uhlenhake E., Yentzer B.A., Feldman S.R. Acne vulgaris and depression: a retrospective examination // *J. Cosmetic. Dermatol*. 2010. Vol. 9. P. 59–63.
52. Thiboutot D., Gollnick H. New insights into the management of acne: An update from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne Group // *Am. Acad. Dermatol*. 2009. Vol. 60. P. 1–50.
53. Martin K.A., Barbieri R.L. Overview of the use of estrogen-progestogen contraceptives. UpToDate, Inc., 2014. — URL: <http://cursoenarm.net/>

UPTODATE/contents/ mobipreview.htm?24/58/25505?source=see_link&anchor=H24.

54. Raudrant D., Rabe T. Progestogens with antiandrogenic properties // *Drugs*. 2003. Vol. 63 (5). P. 463–492.

55. Martin K.A., Chang R.J., Ehrmann D.A. et al. Evaluation and treatment of hirsutism in premenopausal women: an endocrine society clinical practice guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2008. Vol. 93. P. 1105–1120.

56. Plewig G., Cunliffe W.J., Binder N., Höschen K. Efficacy of an oral contraceptive containing EE 0.03 mg and CMA 2 mg (Belara) in moderate acne resolution: a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial // *Contraception*. 2009. Vol. 80 (1). P. 25–33.

57. Kanda N., Watanabe S. Regulatory roles of sex hormones in cutaneous biology and immunology // *J. Dermatol. Sci.* 2005. Vol. 38 (1). P. 1–7.

58. Zouboulis C.C., Makrantonaki E. Hormonal therapy of intrinsic aging // *Rejuvenation Res.* 2012. Vol. 15 (3). P. 302–312.

59. Schramm G., Heckes B. Switching hormonal contraceptives to a chlormadinone acetate-con-

taining oral contraceptive // *Contraception*. 2007. Vol. 76 (2). P. 84–90.

60. Gambacciani M. et al. Effects of HT on quality of life // *Maturitas*. 2003. Vol. 44 (2). P. 157–163.

61. Caprio M., Antelmi A., Chetrite G. et al. Antiadipogenic effects of the mineralocorticoid receptor antagonist drospirenone: potential implications for the treatment of metabolic syndrome // *Endocrinology*. 2011. Vol. 152 (1). P. 113–125.

62. Freeman E.W., Kroll R., Rapkin A. et al. Evaluation of a unique oral contraceptive in the treatment of premenstrual dysphoric disorder // *J. Womens Health Genet Based Med.* 2001. Vol. 10 (6). P. 561–169.

63. Naessen S., Carlstrom K., Bystrom B. et al. Effects of an antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women // *Psychoneuroendocrinol.* 2007. Vol. 32. P. 548–554.

64. Naessén S., Carlström K., Garoff L. et al. Polycystic ovary syndrome in bulimic women — an evaluation based on the new diagnostic criteria // *Gynecol. Endocrinol.* 2006. Vol. 22 (7). P. 388–394.

65. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Гинекологическая эндокринология: Клинические лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 216 с.

Научно-практическое издание

Хамошина Марина Борисовна,
Лебедева Марина Георгиевна,
Симоновская Хильда Юрьевна

**ЭКОЛОГО-РЕПРОДУКТИВНЫЙ
ДИССОНАНС XXI ВЕКА:
ПРЕДУПРЕДИТЬ НЕГАТИВНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ**

Информационный бюллетень

Под редакцией **Радзинского** Виктора Евсеевича

Медицинский директор: канд. мед. наук Светлана Александровна Маклецова

Креативный директор: Виталий Кристал

Арт-директор: Алиса Володина

Ответственные редакторы: Ольга Катаева, Татьяна Добрецова

Выпускающий редактор: Наталья Лёвкина

Вёрстка: Роман Рябов

Корректор: Елена Соседова

Художники: Лина Разгулина, Александр Киреев

Подписано в печать 11.02.2015. Бумага мелованная. Печать офсетная.
Формат 60×90 1/16. Объем 1,5 п.л. Тираж 38 500 экз.

ООО «Медиабюро Статус презенс».
105082, Москва, ул. Б. Почтовая, д. 26в, стр. 2.
Бизнес-центр Post-Plaza, оф. 613. Тел.: +7 (499) 346 3902.
E-mail: info@praesens.ru, www.praesens.ru.
Мы ВКонтакте: vk.com/praesens.

Отпечатано в типографии «Алмаз Пресс».
107140, Москва, ул. Шоссейная, 4д.



8-Й ОБЩЕРОССИЙСКИЙ СЕМИНАР СОЧИ — СЕНТЯБРЬ

МАРС



«Репродуктивный потенциал России:
версии и контраверсии»

5–8 сентября 2015 года



Status Praesens
Реплика


Зимний театр

Гранд Отель
ЖЕМЧУЖИНА



Тел./факс: +7 (499) 346 3902;
info@praesens.ru; www.praesens.ru;
группа ВКонтакте: vk.com/praesens

Силует®

низкодозированный комбинированный
оральный контрацептив

2 мг диеногеста + 0,03 мг этинилэстрадиола, 21/7



ВСЕГДА В ДВИЖЕНИИ

Постоянный контроль цикла

- Доказанная биоэквивалентность
- Традиционный режим приёма - 21/7*
- Отсутствие:*
 - андрогенного,
 - минералокортикоидного,
 - глюкокортикоидного эффектов

* Инструкция по медицинскому применению препарата Силует®



ГЕДЕОН РИХТЕР

реклама