

18. Date Y. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2001. — Vol. 280. — P. 904–907.
19. Date Y. et al. // *Diabetes.* — 2002. — Vol. 51. — P. 124–129.
20. Douchet E., Pomerleau M., Harper M.-E. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1727–1732.
21. Edigo E. M. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 146. — P. 241–244.
22. Gertz B. J. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1994. — Vol. 79. — P. 745–749.
23. Ghe C. et al. // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 143. — P. 484–491.
24. Glavaski-Joksimovic A., Jęstinić K., Scanes C. G. // *Neuroendocrinology.* — 2003. — Vol. 77. — P. 367–379.
25. Gnanapavan S. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol. 87. — P. 2988.
26. Goldstone A. P. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1718–1726.
27. Gualillo O. et al. // *Endocrinology.* — 2001. — Vol. 142. — P. 788–794.
28. Halem H. A. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — P. S71–S75.
29. Hattori N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4284–4291.
30. Howard A. D. et al. // *Science.* — 1996. — Vol. 273. — P. 974–977.
31. Jacks T. et al. // *Endocrinology.* — 1996. — Vol. 137. — P. 5284–5289.
32. Jeffery P. L., Herrington A. C., Chopin L. K. // *J. Endocrinol.* — 2002. — Vol. 172. — P. R7–R11.
33. Kamegai J. et al. // *Endocrinology.* — 2000. — Vol. 141. — P. 4797–4800.
34. Kanamoto N. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 4984–4990.
35. Kojima M. et al. // *Nature.* — 1999. — Vol. 402. — P. 656–660.
36. Korbonits M. et al. // *Clin. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 51. — P. 369–375.
37. Korbonits M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 2489–2495.
38. Korbonits M. et al. // *J. Neuroendocrinol.* — 1999. — Vol. 11. — P. 521–528.
39. Korbonits M. et al. // *Endocrine.* — 2001. — Vol. 14. — P. 101–104.
40. Korbonits M., Grossman A. B. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 151. — P. S67–S70.
41. Locatelli V. et al. // *Endocrinology.* — 1999. — Vol. 140. — P. 4024–4031.
42. Masuda Y. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 276. — P. 905–908.
43. Matsumoto M. et al. // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* — 2000. — Vol. 279. — P. 909–913.
44. McLaughlin T. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1630–1635.
45. Misra M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2004. — Vol. 89, N 4. — P. 1605–1612.
46. Momany F. A. et al. // *Endocrinology.* — 1981. — Vol. 108. — P. 31–39.
47. Moreno-Ryes R. et al. // *Am. J. Physiol.* — 1998. — Vol. 274. — P. E779–E784.
48. Mori K. et al. // *FEBS Lett.* — 2000. — Vol. 486. — P. 213–216.
49. Mozid A. M. et al. // *Horm. Metab. Res.* — 2003. — Vol. 35. — P. 455–459.
50. Muccioli G. et al. // *J. Endocrinol.* — 1998. — Vol. 157. — P. 99–106.
51. Muccioli G. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 2001. — Vol. 24. — P. RC7–RC9.
52. Murata M. et al. // *J. Biol. Chem.* — 2002. — Vol. 277. — P. 5667–5674.
53. Murdolo G. // *Diabetes.* — 2003. — Vol. 52. — P. 2923–2927.
54. Nagaya N. et al. // *Circulation.* — 2001. — Vol. 104. — P. 1430–1435.
55. Nagaya N. et al. // *Am. J. Physiol.* — 2001. — Vol. 280. — P. R1483–R1487.
56. Okumura H. et al. // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* — 2002. — Vol. 39. — P. 779–783.
57. Papotti M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2000. — Vol. 85. — P. 3803–3807.
58. Peino R. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2000. — Vol. 143. — P. R11–R14.
59. Popovic V. et al. // *Lancet.* — 2000. — Vol. 356. — P. 1137–1142.
60. Sartor O. et al. // *Endocrinology.* — 1985. — Vol. 117. — P. 1441–1447.
61. Sibilia V. et al. // *Neuroendocrinology.* — 2002. — Vol. 75. — P. 92–97.
62. Sun Y., Ahmed S., Smith R. G. // *Mol. Cell. Biol.* — 2003. — Vol. 23. — P. 7973–7981.
63. Sun Y. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101. — P. 4679–4684.
64. Tannenbaum G. S., Bowers C. Y. // *Endocrine.* — 2001. — Vol. 14. — P. 45–62.
65. Tena-Sempere M. et al. // *Endocrinology.* — 2002. — Vol. 407. — P. 908–913.
66. Tschop M., Smiley D. L., Heiman M. L. // *Nature.* — 2000. — Vol. 407. — P. 908–913.
67. Tschop M. et al. // *J. Endocrinol. Invest.* — 2001. — Vol. 24. — P. RC19–RC21.
68. Van Cauter E. et al. // *Hormone Res.* — 1998. — Vol. 49. — P. 147–152.
69. Van der Lely A. J. et al. // *Endocr. Rev.* — 2004. — Vol. 25, N 3. — P. 426–457.
70. Volante M. et al. // *J. Histochem. Cytochem.* — 2002. — Vol. 50. — P. 1013–1021.
71. Wren A. M. et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 5992–5995.
72. Wren A. M. // *Neuroendocrinology.* — 2002. — Vol. 76. — P. 316–324.
73. Yildiz B. O. et al. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2004. — Vol. 101, N 28. — P. 10434–10439.

Поступила 04.02.05

© А. Н. КАРАЧЕНЦЕВ, Г. А. МЕЛЬНИЧЕНКО, 2006

УДК 615.357:577.175.63].03:618.173

А. Н. Караченцев¹, Г. А. Мельниченко²

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ГЕСТАГЕНА ДЛЯ КОМБИНИРОВАННОЙ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ГОРМОНОТЕРАПИИ В ПЕРИ- И ПОСТМЕНОПАУЗЕ

¹Медицинский центр в Коломенском — ЦМСЧ № 165 Федерального управления "Медбиоэкстрем" РФ;²Институт клинической эндокринологии ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Заместительная гормонотерапия в перименопаузе

Менопауза, являясь завершением репродуктивного периода жизни женщины, характеризуется изменениями эндокринного равновесия в

организме, значительно влияющими на здоровье, качество жизни и общий жизненный прогноз. Эти изменения могут быть более существенными и даже принимать фатальный характер при "вынужденной", искусственной (хирургической) менопаузе.

Эпидемиологическими и проспективными многоцентровыми исследованиями доказано, что менопауза индуцирует широкий спектр метаболических нарушений, многообразную симптоматику климактерия (вазомоторную, психоэмоциональную, урогенитальную, дерматологическую), сердечно-сосудистые заболевания и остеопороз, а также повышает риск развития болезни Альцгеймера и онкопатологии [7, 20, 68]. Детерминируемая перименопаузой патология имеет четкую эндокринную (эндокринно-метаболическую) составляющую, а именно развивается состояние, тождественное гипергонадотропной недостаточности яичников, прогрессирующий дефицит эстрогенов, относительная гиперандрогения. Это в итоге и предопределило выбор заместительной гормонотерапии (ЗГТ, сутью которой является заместительная эстрогенотерапия) как основного современного подхода к коррекции климактерических расстройств и иницируемой эстрогенным дефицитом заболеваемости [7, 20, 23, 37, 61, 68]. Оптимальным считается начало ЗГТ в пре- или перименопаузе; у женщин с хирургической менопаузой ЗГТ назначают даже при отсутствии климактерических симптомов с целью профилактики обменных нарушений [7, 20]. ЗГТ, в основе которой прежде всего лежит принцип возмещения недостатка эстрогенов в условиях снижения или прекращения их выработки яичниками, рассматривается и с позиции возможной оптимизации лечения (профилактики) остеопороза и некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, а также перспективного направления в снижении общей смертности в постменопаузе [1, 20, 23, 37, 61]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях отмечено, что у женщин группы повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний и развития остеопороза наибольшая клиническая эффективность протективного действия ЗГТ прослеживается при ее начале уже в рамках перименопаузы или сразу же после пангистерэктомии (двусторонней овариэктомии) [20].

Показания к ЗГТ распространяются на всю симптоматику климактерического синдрома и сопутствующий ему комплекс метаболических расстройств, однако ни один из используемых вариантов ЗГТ не может воспроизвести утраченный естественный гормональный статус, особенно индивидуальный циркадианный ритм. Тем более ЗГТ не может всесторонне имитировать всю совокупность индивидуального гормонального протективного фона. Важно подчеркнуть, что проводимая ЗГТ не должна оказывать отрицательного (проонкогенного) влияния на эндометрий и молочные железы, обеспечивать стабильность менструального цикла в перименопаузе или аменорею в постменопаузе, а по завершении ЗГТ не должны возникать кровотечения отмены [7, 20].

Согласно современным общемировым стандартам, для ЗГТ в пери- и постменопаузе используют только натуральные (естественные) эстрогены в дозах, соответствующих их уровню в ранней фазе пролиферации, а у женщин с интактной маткой к ним добавляют гестагены для индуцирования регулярной отслойки пролиферирующего под действием эстрогенов эндометрия [7, 20, 23]. Назначаемые

гестагены (производные прогестерона либо 19-нортестостерона) могут вносить существенные коррективы в эффективность протективного действия заместительных эстрогенов, вследствие чего гестагены рекомендуется использовать в минимально приемлемых дозах [6, 19, 22, 63]. "Уравновешивающие" гестагены применяют либо в непрерывном режиме с эстрогенами (в постменопаузе), либо в циклическом режиме (в перименопаузе); в этом случае гестагены добавляют в течение последних 10—14 дней каждого месяца или, следуя другим рекомендациям, реже — в конце 2—3 мес гормонотерапии [20, 21, 23, 52]. Однако редкие циклы гестагенотерапии не всегда могут обеспечить полноценную защиту эндометрия от гиперпластических процессов [19]. Возникающая в фазу гестагенотерапии менструальноподобная реакция более приемлема в перименопаузе. Для ЗГТ при интактной матке в перименопаузе широко используют 2- или 3-фазные комбинированные препараты для циклического режима, а в постменопаузе — комбинированные монофазные препараты для непрерывного режима [20, 23].

Кратковременная (длительность курса 3—6 мес) ЗГТ направлена, как правило, на ликвидацию вазомоторной и/или психоэмоциональной симптоматики яичниковой недостаточности, длительная ЗГТ — на профилактику (лечение) более поздних метаболических нарушений и иницируемой постменопаузой заболеваемости, улучшение качества жизни женщин средней и старшей возрастных групп [7, 20, 23, 27, 61, 63]. Пациенткам, перенесшим экстирпацию матки, показана моноэстрогенотерапия; после надвлагалищной ампутации или двусторонней овариэктомии в более молодом возрасте показана комбинированная ЗГТ, особенно при диагностированном ранее эндометриозе [20, 23]. Вообще после гистерэктомии по поводу генитального эндометриоза предпочтение отдают монофазной комбинированной ЗГТ с целью исключения стимуляции возможных эндометриоидных гетеротопий в ответ на монотерапию эстрогенами [20].

Место гестагенов в ЗГТ

Индивидуальный выбор комбинированного препарата для ЗГТ во многом определяется безопасностью и переносимостью его по гестагенному компоненту, а также длительностью и режимом ЗГТ (циклический или непрерывный). Гестагены, как C_{19} -, так и C_{21} -производные, обладают общим свойством снижать пролиферативную активность эндометрия и соответственно минимизировать риск рака эндометрия, что и обусловило важность их включения в комбинированную ЗГТ при интактной матке [20, 25, 56, 63]. Все современные гестагены при эквивалентных дозах и длительности лечения эффективно защищают от эстрогениндуцированной пролиферации эндометрия [7, 20, 23, 63]. Антиэстрогенное, антипролиферативное действие на эндометрий наиболее характерно для производных 19-нортестостерона, особенно для левоноргестрела, который, в частности, эффективен при гиперпластических процессах в эндометрии

[15, 23, 40]. Пациенткам с миомами матки (только при единичных интрамуральных или субсерозных миоматозных узлах, диаметр которых не превышает 2,5 см) предпочтительнее проводить комбинированную ЗГТ, гестагенный компонент которой представлен норстероидами [6, 20, 23]. Прогестерон и ряд его производных (дидрогестерон, медроксипрогестерона ацетат) могут обеспечивать надежную защиту эндометрия лишь в достаточно высоких дозах, что, в частности, объясняется их низкой биодоступностью [35]. При этом в рандомизированных исследованиях отмечено следующее: если метаболически нейтральный дидрогестерон, даже с повышением дозы, не снижает позитивного влияния заместительных эстрогенов на липидный спектр крови и углеводный обмен, то медроксипрогестерона ацетат дозозависимо ухудшает их [7]. Наименьший риск индукции рака эндометрия в ходе комбинированной ЗГТ отмечен у пациенток, получающих гестаген в непрерывном режиме; тем не менее риск гиперплазии эндометрия может повышаться при проведении комбинированной ЗГТ более 5 лет [7].

Безопасность комбинированной ЗГТ определяется и динамикой воздействия различных гестагенов на молочные железы, причем моноэстрогенотерапия, видимо, все же имеет определенные преимущества перед эстроген-гестагенной терапией по динамике воздействия на пролиферативные процессы в ткани молочной железы [23, 59]. Прогестерон и ряд его производных (дидрогестерон) обладают антипролиферативной активностью, купируют масталгию, нормализуют структуру молочных желез за счет повышения уровня апоптоза и снижения васкуляризации; возможно их применение при доброкачественных заболеваниях молочных желез и при хирургической менопаузе у женщин с фиброзно-кистозной мастопатией [23]. При этом высокая периферическая антипролиферативная активность диеногеста характеризуется ста-

бильностью воздействия и на молочные железы, и на эндометрий [23, 44, 54].

Кроме того, гестагены обладают широким спектром гормональной активности (табл. 1), что определяет многообразие позитивных и ряд нежелательных эффектов, особенно в ходе длительной гормонотерапии. Гестагены имеют дифференцированный клинический профиль и, кроме того, дают собственные биологические эффекты: оказывают психотропное и нейропротективное действие, обладают антиостеопоротической, дерматопротективной, косметической активностью и др. [23, 25, 27, 40, 41, 60]. Так, комбинированная ЗГТ (гестаген—диеногест) в постменопаузе способствует устранению бессонницы, улучшению общего психофизиологического состояния, выражающегося в улучшении когнитивной функции и способности концентрировать внимание, препятствует увеличению массы тела, улучшает состояние кожи и ее придатков, "омолаживает" женщин [23, 37, 54, 57].

Гестагены при метаболическом синдроме

Совокупность метаболических нарушений у женщин средней и старшей возрастных групп составляют "подводную часть айсберга" проблем, которые в итоге и определяют индивидуальные качество жизни в условиях угасания (прекращения) гормональной активности яичников, а также совокупный прогноз постменопаузы. Метаболический синдром, осложняющий климактерий, как комплекс факторов риска, значительно отягощает течение и прогноз постменопаузы, ведет к увеличению сердечно-сосудистой и общей смертности [20, 47, 64]. В числе составляющих метаболического синдрома наиболее серьезен квартет: андронное (абдоминально-висцеральное) ожирение, нарушение углеводного обмена (нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия), дислипидемия (гиперлипиде-

Таблица 1

Характеристика гормональной активности основных гестагенов, используемых в России для комбинированной ЗГТ в пери- и постменопаузе [20, 40, 60, 63]

Гестаген	доза, мг/сут	Гормональная активность							
		антиго- надо- троп- ная	антиэс- троген- ная	эстрогенная	гестаген- ная	антиандр- рогенная	андрогенная	глюко- кортико- идная	антими- нерало- кортико- идная
Прогестерон и его производные									
Прогестерон	100—300	+/-	+	-	+	+/-	-	+/-	+
Изомер прогестерона ретропрогестерон									
Дидрогестерон	5—20	-	+	-	+	+/-	-	-	+/-
Производные 17α-гидроксипрогестерона									
Ципротерона ацетат	1—2	+	+	-	+	+	-	+	-
Медроксипрогестерона ацетат	5—20	+	+	-	+	+/-	+/-	+	-
Производные 19-нортестостерона (норстероиды)									
Норэтистерона ацетат	0,5—1	+	+	+	+	-	+	-	-
Левоноргестрел	0,075—0,15	+	+	-	+	-	+	-	-
Норгестрел	0,25—0,5	+	+	-	+	-	+	-	-
Диеногест	2	+	-	-	+	+	-	-	-

Примечание. + наличие активности; - отсутствие активности; +/- активность может дозозависимо изменяться.

мия, гипертриглицеридемия), артериальная гипертония). Компоненты метаболического синдрома получают дальнейшую прогрессию в постменопаузе. Ожирение, инициируемое возрастными инсулинорезистентностью и относительной гиперандрогенией, серьезно повышает риск фатальных сердечно-сосудистых заболеваний (инфаркт миокарда, мозговой инсульт) и сахарного диабета 2-го типа, ухудшает в целом качество жизни и жизненный прогноз [3, 11, 12, 20, 26]. Возможное "позитивное" следствие ожирения в постменопаузе связано с меньшей предрасположенностью к развитию остеопороза в связи с повышенной периферической конверсией андрогенов в эстрогены [11]. Кроме того, риск рака молочной железы при проведении комбинированной ЗГТ меньше у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с пониженной массой тела [59].

Проспективные рандомизированные клинические исследования позволили сделать заключение о том, что дидрогестерон, ципротерона ацетат и диеногест наиболее предпочтительны для коррекции климактерического синдрома и осложнений менопаузы при сопутствующем метаболическом синдроме: указанные гестагены в сочетании с эстрадиолом эффективно препятствуют приросту жировой массы (висцеральному ожирению), ухудшению основных показателей углеводного и липидного обмена [2, 7, 13, 20, 28, 37]. "Гибридный" гестаген диеногест, объединивший лучшие свойства производных прогестерона и 19-нортестостерона, сочетая умеренный антигонадотропный эффект и антиандрогенную (до 40% от активности ципротерона ацетата) активность при метаболически нейтральном действии, оптимально дополняет позитивные свойства заместительных эстрогенов при коррекции климактерических расстройств с сопутствующим метаболическим синдромом, в том числе способствуя сохранению женственности фигуры [42, 54, 55]. При этом даже при использовании в составе комбинированной ЗГТ медроксипрогестерона ацетата (2,5 мг/сут) отмечается некоторое уменьшение массы тела, окружности талии, отношения окружности талии к окружности бедер и даже улучшение показателей гликемии и инсулинорезистентности [48, 69].

Отмечено, что добавление гестагенов может в некоторой степени нивелировать благоприятное воздействие заместительных эстрогенов на толерантность к глюкозе и инсулинорезистентность; прежде всего это свойственно более андрогенным и метаболически активным гормонам [20, 37, 65]. По данным проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований дидрогестерон, норэтистерона ацетат (до 0,5 мг/сут) и, возможно, микронизированный прогестерон были признаны нейтральными по влиянию на углеводный обмен [4, 7, 13, 20, 28], тогда как левоноргестрел и медроксипрогестерона ацетат могут дозозависимо повышать инсулинорезистентность и нарушать толерантность к глюкозе, а также изменять липидный спектр крови в проатерогенном направлении [7, 23, 40]. В рандомизированных исследованиях установлено, что комбинированная ЗГТ (гестаген—дидрогестерон) у женщин, не имеющих

сахарного диабета, существенно оптимизирует секреторную активность панкреатических β -клеток, метаболизм и элиминацию инсулина, уровень С-пептида, а также улучшает показатели перорального и внутривенного глюкозотолерантного теста [39, 52].

ЗГТ эффективно воздействует на основные компоненты метаболического синдрома, хотя даже раннее ее начало не всегда формирует должный терапевтический барьер для инсулинорезистентности [4]. Для коррекции последней возможно включение в терапию метформина или тиазолидиндионов, в том числе в комбинации с ЗГТ (гестаген выбора — дидрогестерон) [4].

Гестагены при риске развития сердечно-сосудистых заболеваний

Результаты крупнейших многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (PEPI, HERS, HERS II, ERA, WHI) внесли существенные коррективы в положение о целесообразности проведения ЗГТ у пациенток в постменопаузе с коронарной болезнью сердца и/или проатерогенной дислипидемией (гиперлипидемией) [1, 14, 20, 21, 37, 62, 68]. Вероятно, заместительные эстрогены могут протективно воздействовать на известные факторы риска сердечно-сосудистой заболеваемости, улучшая в ряде случаев течение и прогноз постменопаузы у женщин с ИБС и/или дислипидемией, хотя все же значение ЗГТ для первичной профилактики коронарной болезни сердца достаточно сомнительно [1, 14, 37]. ЗГТ в пери- и постменопаузе способна несколько улучшать общий профиль факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, причем отмечено, что женщины, применяющие ЗГТ, как правило, ведут более здоровый образ жизни (диета, отказ от курения, физическая активность, занятие спортом и др.) — "эффект здоровой пациентки", что может индивидуально оптимизировать сердечно-сосудистый прогноз [37]. Возможность вторичной профилактики ИБС у женщин в пери(пост)менопаузе определяется индивидуальными целевыми установками, своевременным началом ЗГТ и выбором адекватного гестагенного компонента.

Результаты многочисленных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований неоднозначно трактуют безопасность комбинированной ЗГТ: прежде всего это касается способности "уравновешивающих" гестагенов изменять протективные сердечно-сосудистые эффекты заместительных эстрогенов [1, 14, 21, 37, 38, 70]. Эти изменения с точки зрения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (показателей липидного обмена!) могут носить, как правило, неблагоприятный или нейтральный, редко — благоприятный характер [1, 13, 20, 38, 70]. Циклический режим приема гестагенов по сравнению с непрерывным в меньшей степени нивелирует протективное действие заместительных эстрогенов на липидный профиль и показатели гемостаза [21, 22]. Динамика уровня липопротеидов при комбинированной ЗГТ зависит от химической структуры гестагена, его дозы и режима терапии (табл. 2): более андрогенные

Таблица 2

Влияние гестагенного компонента на липидный спектр крови при комбинированной ЗГТ [1, 20, 38, 50, 58]

Гестаген	ХС ЛПВП	ХС ЛПНП	АпоА1	АпоА2	ЛП(а)	Триглицериды
<i>Прогестерон и его производные</i>						
Прогестерон	0	0	0/↑	0	0/↓	0/↑
<i>Изомер прогестерона ретропрогестерон</i>						
Дидрогестерон	0	0	0/↑	0	0/↓	0/↑
<i>Производные 17α-гидроксипрогестерона</i>						
Ципротерона ацетат	↓	↑	↓	↑	↓	↑
Медоксипрогестерона ацетат	↓*	↓	↓	↑	↓	↑
<i>Производные 19-нортестостерона (норстероиды)</i>						
Норэтистерона ацетат	↓*	↑	↓	↑	↓	↓
Левоноргестрел	↓*	↑	↓	↑	↓	↔ (↑*)
Норгестрел	↓*	↑	↓	↑	↓	↔ (↑*)
Диеногест	↔	↔	↓	↑	↓	↔

Примечание. ХС ЛПВП — холестерин липопротеинов высокой плотности; ХС ЛПНП — холестерин липопротеинов низкой плотности; АпоА1 — апопротеин А1; АпоА2 — апопротеин А2; ЛП(а) — липопротеин (а); 0 — нет эффекта; ↔ — нет достоверного эффекта; ↑ — увеличение эффекта; ↓ — уменьшение эффекта; * — прирост эффекта при длительной терапии или высоких дозах.

гестагены небезопасны в отношении проатерогенной трансформации липидного спектра крови. Следует учитывать возможность клинически значимых колебаний основных показателей липидного обмена при циклическом или непрерывном режиме применения гестагенов, особенно при исходной гиперлипидемии [70]. Это диктует необходимость более скрупулезного контроля липидного профиля крови и адекватного реагирования во время прогностически "наихудшей" (гестагеновой) фазы ЗГТ у пациенток с гиперлипидемией и/или ИБС [70].

Для уменьшения негативного действия "уравновешивающих" гестагенов на липидный обмен у женщин с ИБС предлагается отдавать предпочтение C_{21} -, а не C_{19} -стероидам; по возможности назначать гестагены в меньших ("половинных" от стандартных) дозах; при циклических вариантах комбинированной ЗГТ по возможности стремиться к более длительной фазе эстрогенотерапии и к более редкому назначению гестагенов — в конце 2—3 мес эстрогенотерапии [21]. Кроме того, метаболически нейтральные гестагены (дидрогестерон, диеногест) при комбинированной ЗГТ имеют наибольшие преимущества в протективной модификации факторов риска коронарной болезни сердца [7, 11, 13, 15, 22, 34].

В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях выявлено, что на липидный обмен гестагены обычно оказывают противоположное влиянию заместительных эстрогенов действие, а именно повышают уровень ХС ЛПНП и снижают уровень ХС ЛПВП. Отмечено, что включение в ЗГТ гестагена в любом виде уменьшает позитивное влияние заместительных эстрогенов на ХС ЛПВП, однако не устраняет его [1], хотя дидрогестерон, но не норгестрел, сохранял способность эстрадиола увеличивать уровень ХС ЛПВП [7]. Выявлено, что отрицательный липидотропный эффект характерен для более андрогенных норстероидов, чем для производных прогестерона [11, 21]. Приводятся также данные о том, что норэтистерона ацетат и в цик-

лическом, и в непрерывном режиме комбинированной ЗГТ не только не подавлял, но даже практически не снижал положительное липидотропное влияние эстрадиола [19]. Выявлено, что гестагены (норэтистерона ацетат и, возможно, левоноргестрел) могут противодействовать эстрогениндуцированному повышению уровня триглицеридов, что может приводить к абсолютному снижению гипертриглицеридемии при комбинированной ЗГТ [1, 19, 22].

Следует учитывать способность "уравновешивающих" гестагенов изменять протекторную противоишемическую, вазодилататорную, антиагрегационную и фибринолитическую активность заместительных эстрогенов [1, 8, 9]. Гестагены дают клинически значимые кардиотропные и вазоактивные эффекты как результат прямого действия на сердце и сосудистую стенку, что следует учитывать при вазомоторной симптоматике климактерической кардиомиопатии, сопутствующей сердечно-сосудистой заболеваемости, или ее высоком риске [8, 9].

Диеногест в отличие от норэтистерона ацетата не препятствовал прямому вазодилататорному эффекту эстрадиола и в меньшей степени, чем медоксипрогестерона ацетат, изменял гемокоагуляцию [43]. Среди возможных причин роста тромбоэмболических эксцессов при комбинированной ЗГТ обсуждается и участие гестагенного компонента (медоксипрогестерона ацетат) в их генезе, хотя использование других гестагенов может быть более благоприятно, особенно у женщин без сопутствующей ИБС [46]. Так, гестагенный компонент может потенцировать антиагрегационную активность заместительных эстрогенов [18, 31]. В рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях отмечено, что комбинированная ЗГТ (гестаген—норэтистерона ацетат) более значимо, чем моноэстрогенотерапия, снижает уровень фактора VII, фибриногена и потенцирует фибринолиз; вместе с тем наблюдающееся уменьшение уровня анти-тромбина III может стать предиктором повышения

риска венозного тромбоза [19, 32]. Кроме того, комбинированная ЗГТ (гестаген—левоноргестрел) эффективно корригирует нарушение антитромбогенной активности стенок сосудов, нормализует адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов и улучшает основные показатели системы гемостаза у женщин с климактерическим синдромом [17, 18].

Слагающими вазоактивного действия прогестерона являются свойства, подобные антагонистам кальция, и антиминокортикоидная активность; в свою очередь норстероиды могут ослаблять или нивелировать позитивное действие эстрогенов на сосудистую стенку [8, 9, 11, 16]. Гестагены, в частности прогестерон, с повышением дозы могут оказывать сосудосуживающее действие на артерии, хотя это не всегда инициирует рост внутрисосудистого давления и региональную ишемию [22, 46]. Вены к действию гестагенов, как правило, резистентны, хотя приводятся данные и о способности гестагенов вызывать венодилатацию у женщин с варикозным расширением вен, что может вызывать стаз крови [49]. В пери- и постменопаузе у женщин с нормотензией ЗГТ не оказывает достоверного влияния на АД [37], однако при артериальной гипертензии (особенно в период перименопаузы) ЗГТ может существенным образом оптимизировать эффективность базовой гипотензивной терапии и сердечно-сосудистый прогноз в целом [10, 16]. "Вынужденное" использование гестагенного компонента (предпочтительно метаболитически нейтральных гормонов) при интактной матке, как правило, не уменьшает положительные эффекты эстрогенотерапии при сопутствующей артериальной гипертензии [10, 16].

Гестагены при эндокринной патологии

Раннее или преждевременное наступление менопаузы, развернутая картина климактерического синдрома характерны для многих эндокринных заболеваний и синдромов (сахарный диабет, тиреотоксикоз, гипотиреоз, гиперпролактинемия и др.) [12, 13]. Со своей стороны менопауза осложняет течение эндокринной патологии, например ухудшает сердечно-сосудистый прогноз при сахарном диабете или ускоряет развитие остеопороза при тиреотоксикозе или гиперпролактинемии [12]. Сочетание заболеваний эндокринной системы и составляющих климактерического синдрома создает условия для взаимоотношения, маскировки клинических проявлений заболеваний или изменения течения основного эндокринного заболевания как самого по себе, так и на фоне ЗГТ [3]. Назначение комбинированной ЗГТ целесообразно лишь после компенсации сопутствующего пери- и постменопаузе эндокринного заболевания [12, 13], однако именно гестагенный компонент может изменять безопасность гормонотерапии при сопутствующих эндокринопатиях. Как правило, дидрогестерон может стать наиболее удачным гестагенным компонентом ЗГТ при многих эндокринных заболеваниях и эндокринопатиях, а именно при ожирении, метаболическом синдроме, сахарном диабете, гипотиреозе [11, 13].

В течение многих лет существовало мнение о безусловном противопоказании к назначению ЗГТ

у женщин с сахарным диабетом. Современный подход позволил значительно расширить показания к ЗГТ у этой категории больных сахарным диабетом, что было в частности детерминировано появлением новых, более безопасных и метаболитически нейтральных гестагенов. Использование ЗГТ с правильно подобранным гестагенным компонентом (норэтистерона ацетат при краткосрочных и дидрогестерон при долгосрочных режимах) не ухудшает состояние углеводного обмена у женщин с сахарным диабетом 2-го типа [4, 5]. Факт относительной безопасности применения дидрогестерона или (несколько в меньшей степени) норэтистерона ацетата у пациенток с сахарным диабетом в пери- и постменопаузе, главным образом при сахарном диабете 2-го типа, продемонстрирован при ЗГТ длительностью не более 18 мес [2—4]. Улучшение показателей гликемии, Hb A_{1c} и чувствительности к инсулину у женщин с сахарным диабетом 2-го типа при комбинированной ЗГТ (гестаген—норэтистерона ацетат), кроме того, сопровождалось увеличением содержания глобулина, связывающего половые стероиды, и снижением гиперандрогении [30]. Использование низких доз норэтистерона ацетата (0,5 мг/сут) при длительной комбинированной ЗГТ у женщин, страдающих сахарным диабетом 2-го типа, по данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования, способствует снижению уровня глюкозы и С-пептида, позитивному воздействию на липидный спектр крови и гемостатические показатели [51]. Отмечено позитивное действие 6-месячной комбинированной ЗГТ (гестаген—ципротерона ацетат) в циклическом режиме на углеводный (уменьшение уровня Hb A_{1c}) и липидный обмен у пациенток в постменопаузе с сахарным диабетом 2-го типа [14]. В дни применения гестагенов при циклических режимах ЗГТ у пациенток с сахарным диабетом 1-го типа важно соблюдать правило коррекции дозы базовых инсулинов (на 2—6 ЕД/сут), причем инсулинотерапия может расширять возможности проведения ЗГТ в долгосрочном режиме (гестаген выбора—дидрогестерон) [4].

Метаболически нейтральное действие и отсутствие андрогенной активности дидрогестерона позволяют определить его как оптимальный "уравновешивающий" гестаген для комбинированной ЗГТ у женщин, страдающих сахарным диабетом [2—4, 7, 13]. Способность медроксипрогестерона ацетата и левоноргестрела дозозависимо ухудшать углеводный обмен может ограничивать их использование у женщин с сахарным диабетом 2-го типа [3]. Вместе с тем в ряде рандомизированных плацебо-контролируемых исследований (PEPI, HERS и др.) выявлено, что даже при длительной комбинированной ЗГТ (гестаген—медроксипрогестерона ацетат в дозе 2,5 мг/сут), в том числе у женщин с сахарным диабетом, значимо по сравнению с плацебо-группой улучшаются показатели углеводного обмена (гликемия натощак, глюкозотолерантный тест, инсулинопродукция, инсулинорезистентность) и снижается количество вновь выявляемых случаев сахарного диабета [36, 48].

Ципротерона ацетат (используется в циклическом режиме комбинированной ЗГТ) и диеногест

(используется в непрерывном, комбинированном режиме ЗГТ), являясь гестагенами с антиандрогенными свойствами, предоставляют важную дополнительную возможность для индивидуализации ЗГТ при явлениях гиперандрогении (абдоминальное ожирение, акне, себорея, андрогенная алопеция, гипертрихоз, гирсутизм). Диеногест не влияет на глобулин, связывающий половые стероиды, что не вызывает вытеснения тестостерона из связи с транспортным белком и соответственно не повышает содержания активных свободных фракций последнего, которые дают анаболический эффект. Кроме того, в отличие от большинства норстероидов прием диеногеста вызывает снижение уровня инсулиноподобного фактора роста I [44].

Умеренно выраженная минералокортикоидная активность некоторых C_{19} -гестагенов (левоноргестрел, норэтистерона ацетат) находит успешное использование при лечении климактерического синдрома у женщин с первичной хронической надпочечниковой недостаточностью, а андрогенная (норстероиды) — для достижения позитивного анаболического эффекта, восполнения сексуального дисбаланса, гармонизации половой жизни и нормализации либидо у женщин средней и старшей возрастных групп [13, 23, 27]. При выраженном повышении либидо, особенно в отсутствие полового партнера, в составе ЗГТ в период перименопаузы предпочтительнее использовать антиандрогенные гестагены (ципротерона ацетат) [23].

Отмечены клиническая эффективность и безопасность проведения комбинированной ЗГТ (гестаген—ципротерона ацетат) при коррекции климактерических расстройств у женщин с сопутствующим гипотиреозом, компенсированным L-тироксинот [29]. В целом при проведении ЗГТ у пациенток с гипотиреозом необходимо учитывать, что увеличение уровня тироксинсвязывающего глобулина и соответственно уменьшение свободных фракций тиреоидных гормонов в ходе гормонотерапии может приводить к декомпенсации гипотиреоза и потребовать коррекции дозы L-тироксина [12]. Кроме того, в постменопаузе при тиреотоксикозе или при использовании высоких доз L-тироксина у женщин с гипотиреозом возможно более существенное повышение риска остеопороза, для коррекции которого эффективно применение комбинированных эстроген-гестагенных (гестагены—норстероиды) препаратов для ЗГТ, в том числе вместе с препаратами кальция и витамина D. При наличии показаний к хирургическому лечению патологии щитовидной железы (функциональная автономия и др.) применение ЗГТ и препаратов L-тироксина следует начинать после операции [12].

Коррекция гиперпролактинемического гипогонадизма и менопаузы может в ряде случаев сопровождаться увеличением уровня пролактина (роста пролактиномы!) при ЗГТ, несмотря на очевидную пользу последней для коррекции симптоматики климактерия и профилактики постменопаузального остеопороза [12]. Комбинированная ЗГТ (гестаген—норэтистерона ацетат) совместно с агонистами дофамина у пациенток с различными формами гиперпролактинемии не вела к росту уровня про-

лактина и размеров аденомы при явной положительной динамике вазомоторных, психоэмоциональных и урогенитальных проявлений климакса, а также протективном воздействии на кость [12].

Гестагены при остеопорозе

В многоцентровых рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях продемонстрирована чрезвычайно важная способность заместительных эстрогенов оказывать антирезорбтивное действие на костную ткань и соответственно предотвращать потерю минеральной плотности костной ткани, снижая риск переломов в постменопаузе [7, 20, 68]. "Уравновешивающие" гестагены могут существенно дополнять остеопротективную активность заместительных эстрогенов. Так, гестагены оказывают прямое (через специфические рецепторы на остеобластах) и опосредованное (блокада рецепторов к глюкокортикоидам, снижение ингибирующего действия последних на кость) позитивное действие на костную ткань [20], причем прогестерон стимулирует пролиферацию остеобластов, повышая выделение инсулиноподобного фактора роста II [24]. Вместе с тем особенности действия гестагена на костную ткань в значительной степени зависят от структуры гормона и требуют дальнейшего уточнения. В настоящее время для длительной ЗГТ при остеопении и риске остеопороза целесообразно использовать комбинированные препараты, гестагенный компонент которых представлен более андрогенными норстероидами (левоноргестрел, норэтистерона ацетат, норгестрел) [20, 23]. Кроме того, C_{19} -гестагены, обладающие андрогенной активностью, обуславливают позитивный при остеопорозе и остеопении анаболический эффект. В проспективных рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях выявлено, что дидрогестерон или диеногест не уменьшают или даже потенцируют антиостеопоретическую активность эстрадиола, увеличивая минеральную плотность костной ткани [7, 44, 66, 67]. Отмечено, что большие дозы медроксипрогестерона ацетата протективно действуют на кортикальное вещество костей, но не на губчатое [20].

При анализе эффективности различных вариантов ЗГТ у женщин с хирургической менопаузой было выявлено, что добавление норэтистерона ацетата к 17β -эстрадиолу в непрерывном режиме по сравнению с циклическим трехфазным более существенно улучшает показатели минеральной плотности костной ткани [19]. Авторы объясняли данный факт худшей при трехфазном режиме ЗГТ эффективностью норэтистерона ацетата, так как последний не мог обеспечивать необходимую для стабилизации ремоделирования непрерывную монотонность воздействия [19]. Вообще непрерывный режим назначения гестагенов с эстрогенами более надежно защищает костную ткань, чем прием гестагенов в циклическом режиме [20].

Значимые побочные эффекты гестагенов

Побочные эффекты и переносимость комбинированного гормонального препарата для ЗГТ в значительной степени определяются гестагенным

компонентом. Наиболее выражена значимость гестагенного компонента в составе непрерывной комбинированной терапии, поскольку и длительность приема, и суммарная доза гестагена при таком режиме больше, чем при циклических схемах [27]. Вероятно, наименьшую побочную эффективность можно ожидать от комбинированных трансдермальных эстроген-гестагенных препаратов для ЗГТ, которые уже используются за рубежом и проходят апробацию в России.

Наиболее существенное осложнение ЗГТ связано с риском инициации так называемых гинекологических опухолей; именно он (риск) и определяет скептическое отношение и даже откровенный негативизм врачей и потенциальных пациенток к целесообразности проведения ЗГТ в пери- и постменопаузе. Как отмечалось выше, при интактной матке обязательным условием профилактики пролиферативного действия на эндометрий является включение в базовую заместительную эстрогенотерапию "уравновешивающих" гестагенов в циклическом или непрерывном режиме.

Непрерывная комбинированная ЗГТ может приводить к стимуляции молочных желез, что сопровождается их нагрубением, болезненностью и увеличением плотности на маммограмме [23, 25]. При наличии доброкачественных заболеваний молочных желез целесообразно назначать производные прогестерона, но не андрогенные норстероиды [23]. Согласно результатам большинства эпидемиологических и рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, добавление современных гестагенов (в минимально приемлемых дозах) к заместительным эстрогенам не устраняет, не снижает и практически не повышает риск возникновения рака молочной железы [20, 68]. С точки зрения риска рака молочной железы наиболее приемлемы по возможности короткие курсы комбинированной ЗГТ [66]; при ЗГТ длительностью более 5 лет значимо увеличивается риск рака молочной железы [7, 68]. Вообще соотношение польза/риск с учетом индивидуальных данных скрининга по раку молочной железы и/или эндометрия является определяющим при проведении длительной ЗГТ.

Длительное применение гестагенов (повышают риск токсичности пероральных эстрогенов) может ухудшать показатели печеночного метаболизма и при предрасполагающих условиях приводить к развитию холестаза, холелитиаза или холецистита [68]. Производные 19-нортестостерона оказывают наибольшее гепатоцеллюлярное действие по сравнению с натуральным прогестероном и его производными, а диеногест практически лишен гепатоцеллюлярной активности и соответственно гепатотоксичности [23, 42, 54]. Вероятность гепатотоксичности гестагенов тем не менее более очевидна лишь при уже имеющих изменения деятельности гепатобилиарной системы, нарушении рациональных режимов дозирования либо при сопутствующем использовании ксенобиотиков, ухудшающих печеночный метаболизм и клиренс. Трансдермальные формы гестагенов минимизируют риск гепатоцеллюлярного действия.

По данным рандомизированного плацебо-контролируемого исследования было выявлено, что

чувство тревоги уменьшается при использовании в составе комбинированной циклической ЗГТ дидрогестерона или медроксипрогестерона ацетата, но не норэтистерона ацетата [33]. В этом же исследовании отмечено, что выраженность депрессии существенно снижалась при приеме медроксипрогестерона ацетата и незначительно повышалась при использовании других гестагенов [33]. Следует учитывать возможность появления депрессивных симптомов при подключении к ЗГТ гестагенов в циклическом режиме; к группе риска относят пациенток с указанием на послеродовую депрессию, предменструальный синдром [45, 53, 70]. В последних случаях целесообразно использовать непрерывный комбинированный режим ЗГТ.

Длительная ЗГТ может увеличить риск прокоагуляционных изменений и тромбоза (тромбоэмболии): заместительная моноэстрогенотерапия повышает риск венозного тромбоза, а комбинированная эстроген-гестагенная ЗГТ — венозного и/или артериального тромбоза [10, 68]. Гестагенный компонент комбинированной ЗГТ (главным образом норстероиды) дозозависимо вызывает рост тонуса артерий преимущественно в месте нарушения целостности сосудистой стенки и повреждения эндотелия и ухудшает реологические показатели крови, что может инициировать гемокоагуляцию, артериальный тромбоз и повышать риск диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови [10]. Вместе с тем возможная "прокоагуляционная" направленность действия ряда метаболически активных (гепатотропных) гестагенов (снижение активности противосвертывающей системы, уровня протеина С, активности фибринолиза, истощение антитромбина III и др.) проявляется главным образом при предрасполагающих ситуациях (атеросклероз, ИБС, нарушение мозгового кровообращения, хроническая венозная недостаточность и др.) и нарушении оптимальных режимов дозирования (длительная гормонотерапия, высокие дозы гормонов), причем дезагреганты в малых дозах могут эффективно снижать коагуляционный риск длительной ЗГТ [10, 18].

Заключение

Резюмируя вышеизложенное, следует подчеркнуть, что "вынужденное" использование "уравновешивающих" гестагенов при комбинированной ЗГТ у женщин с интактной маткой качественно определяет итоговую эффективность и безопасность гормонотерапии и даже может стать удачным дополнением к ее суммарному результату. В каждом конкретном случае врач, ориентируясь на индивидуальный статус пациентки, должен четко определить цель, которая должна быть достигнута при проведении эстроген-гестагенной терапии. Дифференцированный подход к назначению комбинированной ЗГТ с учетом сопутствующей патологии позволяет избежать возможных нежелательных последствий и побочных эффектов гестагенотерапии. Также важно соблюдать основной принцип комбинированной ЗГТ — оптимальная доза эстрогена при минимальном количестве гестагена [7].

Опираясь на данные многочисленных (многоцентровых) рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, можно следующим образом сформулировать современные требования к "идеальному" гестагену для комбинированной ЗГТ: гестаген должен не уменьшать либо потенцировать позитивную активность заместительных эстрогенов; оказывать стабильное антипролиферативное действие на эндометрий и молочные железы; быть метаболически нейтральным; по возможности обладать дополнительными позитивными характеристиками при сопутствующих эндокринопатиях.

Анализ результатов многочисленных рандомизированных исследований по комбинированной ЗГТ в пери(пост)менопаузе (в том числе с использованием Internet-ресурса — MEDLINE, PubMed и др.) позволяет сделать следующее заключение: при комбинированном варианте ЗГТ предпочтительнее в перименопаузе назначать дидрогестерон, а в постменопаузе — дидрогестерон и, возможно, диеногест. Вероятно, остается оправданным и относительно безопасным применение при кратковременной ЗГТ левоноргестрела (не более 0,15 мг/сут) и норэтистерона ацетата (не более 0,5 мг/сут). Таким образом, среди современных гестагенов прежде всего дидрогестерон может рассматриваться в качестве оптимального компонента комбинированной ЗГТ и в пери-, и в постменопаузе, в том числе с разнообразной сопутствующей патологией.

Следует также отметить перспективность использования в постменопаузе тканеселективного регулятора эстрогенной активности (STEAR) тиболона для монотерапии климактерических расстройств, протективной кардиально-сосудистой патологии и остеопороза [25]. Метаболиты этого синтетического норстероида обладают уникальной способностью одновременно проявлять эстрогенное, гестагенное и андрогенное действие, протективно действуя в постменопаузе на сердечно-сосудистую систему, костную ткань, центральную нервную систему, урогенитальный тракт, причем без стимуляции эндометрия и молочных желез [25].

ЛИТЕРАТУРА

1. Грацианский Н. А. // Кардиология. — 1996. — Т. 36, № 6. — С. 4—18.
2. Григорян О. Р., Чернова Т. О., Анциферов М. Б. // Пробл. репрод. — 2001. — Т. 7, № 4. — С. 53—61.
3. Григорян О. Р., Анциферов М. Б. // Акуш. и гин. — 2002. — № 5. — С. 51—54.
4. Григорян О. Р., Анциферов М. Б. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 27. — С. 1518—1523.
5. Дедов И. И., Григорян О. Р., Чернова Т. О., Анциферов М. Б. Заместительная гормональная терапия у женщин, больных сахарным диабетом 2-го типа в климактерии: Практическое руководство. — М., 1999.
6. Зайдиева Я. З., Липатенкова Ю. И. // Гинекология. — 2000. — Т. 2, № 5. — <http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/00-05/>
7. Зайдиева Я. З. // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 10—15.
8. Караченцев А. Н., Сергеев П. В., Матюшин А. И. // Пробл. эндокринол. — 1996. — Т. 42, № 2. — С. 42—45.
9. Караченцев А. Н., Сергеев П. В. // Пробл. эндокринол. — 1997. — Т. 43, № 2. — С. 45—53.
10. Караченцев А. Н., Кузнецова И. В. // Акуш. и гин. — 2004. — № 3. — С. 13—16.
11. Камхурья Ю. Б., Мельниченко Г. А., Чазова Т. Е. // Рус. мед. журн. — 2000. — Т. 8, № 18. — С. 764—767.
12. Камхурья Ю. Б., Калашикова М. Ф., Мельниченко Г. А. // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 35—38.
13. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии: Пособие для врачей / Серов В. Н., Сметник В. П., Балан В. Е. и др. — М., 2001.
14. Козлов С. Г., Доценко Ю. В., Санкова А. В. и др. // Кардиология. — 2002. — Т. 42, № 7. — С. 47—52.
15. Краснова И. А., Суцевич Л. В., Климова И. В. и др. // Вестн. Рос. ассоц. акуш.-гин. — 2001. — № 1. — С. 68—72.
16. Майчук Е. Ю., Юренева С. В., Печенкина И. В., Мартынов А. И. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 9. — С. 507—510.
17. Попков С. А., Гуревич К. Г., Булгаков Р. В., Лебедев С. В. // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 2. — http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/02_02/
18. Репина М. А. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 4. — С. 120—124.
19. Рубченко Г. И., Краснопольский В. И., Лукашенко С. Ю. и др. // Пробл. репрод. — 1999. — № 3. — <http://www.rusmedserv.com/problreprod/3-99/>
20. Руководство по климактерию: Руководство для врачей / Под ред. В. П. Сметник, В. И. Кулакова. — М., 2001.
21. Савельева Г. М., Бреусенко В. Г., Крючкова М. Е. и др. // Рус. мед. журн. — 1999. — Т. 1, № 1. — <http://www.rmj.net/practgin/tl/n1/>
22. Санкова А. В., Григорян О. Р., Козлов С. Г. и др. // Пробл. репрод. — 1999. — № 5. — <http://www.rusmedserv.com/problreprod/5-99/>
23. Серебрянникова К. Г., Чумакова Н. В. // Гинекология. — 2003. — Т. 5, № 4. — С. 147—151.
24. Сметник В. П. // Consilium Medicum. — 2002. — Т. 4, № 10. — С. 13—16.
25. Сметник В. П., Kloosterboer H. J. // Климактерий. — 2003. — № 1. — С. 1—4.
26. Сторожасов Г. И., Стародубова А. В., Кисляк О. А. // Сердце. — 2003. — Т. 2, № 3. — С. 137—140.
27. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 16. — <http://www.rmj.ru/>
28. Тихомиров А. Л., Олейник Ч. Г. // Рус. мед. журн. — 2003. — Т. 11, № 14. — <http://www.rmj.ru/>
29. Хашиева Т. Х., Эседова А. Э. // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 1. — http://www.consilium-medicum.com/media/gynecology/01_01/
30. Andersson B., Mattsson L. A., Hahn L. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1997. — Vol. 82. — P. 638—643.
31. Bar J., Tepper R., Fuchs J. et al. // Obstet. and Gynecol. — 1993. — Vol. 81. — P. 261—264.
32. Borgfeldt C., Li C., Samsioe G. // Climacteric. — 2004. — Vol. 7, N 1. — P. 78—85.
33. Cagnacci A., Arangino S., Baldassari F. et al. // Maturitas. — 2004. — Vol. 48, N 4. — P. 456—462.
34. Chang T. C., Lien Y. R., Chen M. et al. // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2004. — Vol. 83, N 7. — P. 661—666.
35. De Lignieres B. // Clin. Ther. — 1999. — Vol. 21. — P. 41—60.
36. Espeland M. A., Hogan P. E., Fineberg S. E. et al. // Diabetes Care. — 1998. — Vol. 21, N 10. — P. 1589—1595.
37. Genazzani A. R. // Maturitas. — 2001. — Vol. 38. — P. 263—271.
38. Godsland I. F. // Fertil. and Steril. — 2001. — Vol. 75, N 5. — P. 898—915.
39. Godsland I. F., Manassiev N. A., Felton C. V. et al. // Clin. Endocrinol. (Oxford). — 2004. — Vol. 60, N 5. — P. 541—549.
40. Goeretzleher G. // Drugs of Today. — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 1—3.
41. Graham J., Clarke C. // Endocr. Rev. — 1997. — Vol. 18, N 4. — P. 502—515.
42. Graser T., Koytchev R., Romer T. et al. // Drugs of Today. — 1999. — Vol. 35. — Suppl. C. — P. 115—126.
43. Graser T. // Drugs of Today. — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 87—99.
44. Graser T., Romer T., Wiedey K., Janaud A. // Climacteric. — 2001. — Vol. 4. — P. 332—342.
45. Hogervost E., Boshuizen M., Riedel W. et al. // Psychoneuroendocrinology. — 1999. — Vol. 24. — P. 43—68.
46. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. // J. A. M. A. — 1998. — Vol. 280. — P. 605—613.
47. Isomaa B., Almgren P., Tuomi T. et al. // Diabetes Care. — 2001. — Vol. 24. — P. 683—689.

48. Kanaya A. M., Herrington D., Vittinghoff E. et al. // *Ann. Intern. Med.* — 2003. — Vol. 138, N 1. — P. 1–9.
49. Kuhl H. // *Drugs of Today.* — 1996. — Vol. 32. — Suppl. H. — P. 25–31.
50. Lauritzen C. // *Gynakol. Prax.* — 2000. — Bd 24. — S. 251–260.
51. McKenzie J., Jaap A. J., Gallacher S. et al. // *Obstet. Gynecol. Surv.* — 2004. — Vol. 59, N 7. — P. 524–525.
52. Morin-Papunen L. C., Vauhkonen I., Ruokonen A. et al. // *Eur. J. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 150, N 5. — P. 705–714.
53. Natale V., Albertazzi M., Zini M. et al. // *Br. J. Obstet. Gynecol.* — 2001. — Vol. 108. — P. 286–290.
54. Oettel M., Graser T., Hoffman H. // *Drugs of Today.* — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 3–15.
55. Okada M., Nomura S., Ikoma Y. et al. // *Diabetes Care.* — 2003. — Vol. 26, N 4. — P. 1088–1092.
56. Pike M. C., Ross R. K. // *Steroids.* — 2000. — Vol. 65. — P. 659–664.
57. Saletu B. // *Drugs of Today.* — 2001. — Vol. 37. — Suppl. G. — P. 39–62.
58. Sanada M., Tsuda M., Kodama I. et al. // *Menopause.* — 2004. — Vol. 11, N 3. — P. 331–336.
59. Santen R. J., Pinkerton J., McCartney C., Petroni G. R. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86, N 1. — P. 16–23.
60. Schindler A. E. // *Gynecol. Endocrinol.* — 1999. — Vol. 13. — Suppl. 6. — P. 35–40.
61. Schneider H. *Hormone Replacement Therapy and Quality of Life.* — Carnforth, 2002.
62. Shah S. H., Alexander K. P. // *Curr. Treat. Opt. Cardiovasc. Med.* — 2003. — Vol. 5, N 1. — P. 25–33.
63. Sitruk-Ware R. // *J. North Am. Menopaus. Soc.* — 2002. — Vol. 9, N 1. — P. 6–15.
64. Spences C. P., Goddard L. F., Stevenson J. C. // *J. Gynecol. Endocrinol.* — 1997. — Vol. 11, N 5. — P. 341–355.
65. Stevenson J. C., Crook D., Goddard L. F. et al. // *Drugs.* — 1994. — Vol. 47. — Suppl. 2. — P. 35–41.
66. Stevenson J. C., Teter P., Lees B. // *Maturitas.* — 2001. — Vol. 38, N 2. — P. 197–203.
67. Tobias J. H. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 1194–1198.
68. U. S. Preventive Task Force (USPSTF) // *Ann. Intern. Med.* — 2002. — Vol. 137. — P. 834–839.
69. Utian W. H., Gass M. L., Pickar J. H. // *Menopause.* — 2004. — Vol. 1, N 3. — P. 306–314.
70. Weintraub M. S., Grosskopf I., Charach G. et al. // *Arch. Intern. Med.* — 1998. — Vol. 158. — P. 1803–1806.

Поступила 16.12.04

© Н. П. ГОНЧАРОВ, Г. В. КАЦИЯ, 2006

УДК 612.43/45.018.2-053.2

Н. П. Гончаров, Г. В. Кация

ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН И АДРЕНАРХЕ

ГУ Эндокринологический научный центр (дир. — акад. РАН и РАМН И. И. Дедов) РАМН, Москва

Первое сообщение об усилении продукции 17-кетостероидов в организме здоровых детей до начала пубертата было опубликовано N. Talbot и соавт. в 1943 г. [53]. F. Albright и соавт. [1] ввели понятие "адренархе", которым все пользуются последние 50 лет. Позднее, с появлением более совершенных методов, было показано, что усиление экскреции 17-кетостероидов в этот период развития обусловлено повышенной секрецией корой надпочечников дегидроэпиандростерона (ДГЭА) и дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭАС) [4]. Необходимо подчеркнуть, что содержание других надпочечниковых андрогенов — андростендиона и 11 β -гидроксиандростендиона — в период адренархе не увеличивается. Усиление их секреции регистрируется в возрасте 6–8 лет, т. е. несколько отстает от активации секреции ДГЭА.

Необходимо помнить о том, что андростендион является и продуктом метаболизма ДГЭА в периферических тканях. В отличие от него 11 β -гидроксиандростендион может образовываться только в корковом слое надпочечников, что обусловлено наличием соответствующей ферментной системы, которая локализована в ткани надпочечников [4].

В специальном исследовании с участием большого числа детей доказана тесная корреляция между нарастанием продукции ДГЭА в возрасте 6–8 лет и увеличением костного возраста детей. Уровень ДГЭА прогрессивно увеличивался, достигая максимума к 20 годам. Одновременно увеличивалась и экскреция с мочой 17-кетостероидов. Маркером секреции андростендиона является уровень 11 β -гидроксиандростендиона, так как пул андростендиона, как мы уже говорили, зависит от пери-

ферического превращения ДГЭА в данный стероид [12, 28, 40].

Главным и основным маркером адренархе является ДГЭАС, циркулирующий в периферической крови, и усиление его секреции в этот период предшествует началу гонадархе (пубертату) [48]. Концентрация ДГЭАС более информативна по сравнению со свободной формой стероида, так как сульфатная форма имеет продолжительность периода полураспада до 8–10 ч, тогда как свободный ДГЭА элиминируется из крови очень быстро (8–30 мин).

Реакция сетчатой зоны коры надпочечников на экзогенный АКТГ в различные периоды развития ребенка различна по степени выброса ДГЭА в кровь. В то же время супрессивный эффект дексаметазона не зависит от возраста [29].

До пубертата отсутствуют половые различия в количестве циркулирующего ДГЭА и его сульфата [13, 15–17, 61, 62]. Эта закономерность распространяется и на ранний пубертат, вплоть до стадии III по Таннеру. Слабовыраженная андрогенная активность ДГЭА способствует тому, что период адренархе (около 2 лет) протекает незаметно, и эндокринологи часто забывают о независимости адренархе от процесса пубертата, хотя у человека и высших обезьян оно всегда предшествует наступлению пубертата.

Принципиальное различие этих процессов заключается в механизмах регуляции. Пубертат всегда начинается с активации комплекса гипоталамус—гипофиз—гонады с повышением секреции гипоталамического гонадолиберина и/или чувствительности к нему гонадотропинов. В то же время период адренархе не сопровождается активацией секреции ни гонадолиберина, ни гонадотропинов.