

А. Ю. Щербаков, Д. М. Шаповал

**ОСНОВИ КОНСУЛЬТУВАННЯ З ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї.
МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ**

*Навчально-методичний посібник
для підвищення кваліфікації з акушерства та гінекології
лікарів акушерів-гінекологів, лікарів лікувального профілю,
загальної практики – сімейної медицини*

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет

А. Ю. Щербаков, Д. М. Шаповал

ОСНОВИ КОНСУЛЬТУВАННЯ З ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї.
МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

*Навчально-методичний посібник
для підвищення кваліфікації з акушерства та гінекології
лікарів акушерів-гінекологів, лікарів лікувального профілю,
загальної практики – сімейної медицини*

Харків
ХНМУ
2025

УДК 618.2:615.256.5(072)
Щ61

*Затверджено
Вченою радою ХНМУ.
Протокол № 13 від 29.08.2025.*

Рецензенти:

Жабченко І. А. – д-р мед. наук, проф. (ДУ «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України»).

Ліхачов В. К. – д-р мед. наук, проф. (Полтав. держ. мед. ун-т).

Щербаков А. Ю., Шаповал Д. М.

Щ61 Основи консультування з планування сім'ї. Методи контрацепції : навч.-метод. посіб. для підвищення кваліфікації з акушерства та гінекології лікарів акушерів-гінекологів, лікарів лікувального профілю, загальної практики – сімейної медицини. Харків : ХНМУ, 2025. 72 с.

У навчально-методичному посібнику висвітлені підходи до планування сім'ї шляхом впровадження системи консультування, підвищення якості послуг у сфері здоров'я жінок. Значне місце відводиться профілактиці небажаної вагітності, а також проблемам медико-соціального консультування щодо планування сім'ї.

Посібник може слугувати допомогою лікарям для підвищення кваліфікації та безперервного професійного розвитку з акушерства та гінекології.

УДК 618.2:615.256.5(072)

© Харківський національний
медичний університет, 2025
© Щербаков А. Ю.,
Шаповал, Д. М., 2025

ЗМІСТ

| | |
|--|----|
| Перелік скорочень | 4 |
| Питання для первинного контролю знань | 5 |
| Вступ | 6 |
| Тема 1. Нейрогуморальна регуляція репродуктивної функції жінки | 7 |
| Тема 2. Бар'єрні методи і сперміцидні препарати | 29 |
| Тема 3. Внутрішньоматкові засоби | 30 |
| Тема 4. Гормональні контрацептиви | 35 |
| Тема 5. Посткоїтальна контрацепція | 50 |
| Тема 6. Чоловіча контрацепція | 51 |
| Тема 7. Хірургічна контрацепція | 56 |
| Тема 8. Традиційні методи контрацепції | 62 |
| Тема 9. Нові тенденції в плануванні сім'ї | 66 |
| Тестові питання для контролю засвоєних знань при самостійній роботі | 67 |
| Відповіді на тестові питання | 70 |
| Література | 71 |

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

| | |
|--------|--|
| DHEAS | – дегідроепіандростерону сульфат |
| ER | – естрогенрецепторний комплекс |
| PIF | – пролактинінгібуючий фактор |
| TRH | – тиреоліберин |
| АКТГ | – адренокортикотропний гормон |
| АФП | – альфа-фетопротеїн |
| ВМЗ | – внутрішньоматковий засіб |
| ВООЗ | – Всесвітня організація охорони здоров'я |
| ВІЛ | – вірус імунодефіциту людини |
| ГнРГ | – гонадотропін-релізінг гормон |
| ДГА | – дегідротестостерон |
| ДМПА | – медроксипрогестерон ацетат |
| ІПСШ | – інфекції, які передаються статевим шляхом |
| ЗПСШ | – захворювання, що передаються статевим шляхом |
| КК | – контрацептивне кільце |
| КОК | – комбіновані оральні контрацептиви |
| ЛГ | – лютеїнізуючий гормон |
| ЛНГ | – левоноргестрел |
| МС | – материнська сироватка |
| НЕТ-ЕН | – норетистерон енантат |
| ОК | – оральний контрацептив |
| ТТГ | – тиреотропний гормон |
| УЗД | – ультразвукова діагностика |
| ФСГ | – фолікулостимулюючий гормон |
| ХГ | – хоріогонадотропін |
| ХГЛ | – хоріонічний гонадотропін |
| ХС | – хірургічна стерилізація |
| цАМФ | – циклічний аденозинмонофосфат |
| ЦНС | – центральна нервова система |
| ЦПТА | – ципротерон ацетат |
| ЧГЧ | – чоловіча гормональна контрацепція |

ПИТАННЯ ДЛЯ ПЕРВИННОГО КОНТРОЛЮ ЗНАТЬ

1. Протипоказання до застосування немедикаментозних бар'єрних засобів контрацепції. [1]
2. Сучасні методи контрацепції. [2]
3. Механізми дії внутрішньоматкових контрацептивів. [3, 4, 5]
4. Техніка введення та видалення ВМЗ. [4, 5]
5. Ускладнення, пов'язані із застосуванням ВМЗ. [4, 5]
6. Класифікація гормональних контрацептивів. [6]
7. Комбіновані протизаплідні таблетки I та II покоління. [7]
8. Комбіновані протизаплідні таблетки III та IV покоління. [8]
9. Показання до застосування КОК згідно з критеріями ВООЗ. [9]
10. Новий підхід до класифікації прийнятності різних методів контрацепції. [10]
11. Медикаментозний аборт. [11, 12]
12. Показання до застосування посткоїтальної контрацепції. [13, 14]
13. Участь чоловіків у плануванні сім'ї. [13, 14]
14. Використання гормональної чоловічої контрацепції. [13, 14]
15. Вдосконалення традиційних методів контрацепції. [15]
16. Техніка дослідження тесту базальної температури. [15]
17. Методи хірургічної стерилізації. [16]
18. Загальні принципи хірургічної стерилізації. [16]
19. Нові тенденції в плануванні сім'ї. [2, 7]
20. Фази менструального циклу. [3]
21. Гормональна регуляція жіночого організму. [6]
22. Гормональна регуляція вагітності. [8]
23. Гормональна регуляція лактації. [9]

ВСТУП

Від початку свого розвитку людство намагалося проводити контроль за народжуваністю, попереджаючи виникнення небажаної вагітності. Довгий час люди намагалися відокремити заняття сексом від зачаття. Відомо, що стародавні єгиптяни використовували різні суміші, що включають мед, карбонат натрію для зниження активності сперми, бавовняні тампони, змочені витяжкою суцвіть акації. У стародавній Африці був описаний *coitus interruptus* (перерваний статевий акт). У гробниці Тутанхамона був виявлений презерватив багаторазового використання.

Презерватив (кондом) – пристосування з овечої кишки, надушеної вишуканими ароматами, був названий на честь Кондома – придворного лікаря англійського короля Чарльза II, який жив у VII ст.

У 30-ті роки нашого століття була встановлена циклічна діяльність репродуктивної системи, визначено механізми фолікулогенезу і стероїдогенезу в яєчниках, процесу овуляції. У 60-ті роки з'явилися гормональні препарати для запобігання овуляції.

У 1939 р. гінеколог Перль запропонував індекс для чисельного вираження фертильності та оцінки ефективності контрацептивів. Індекс Перля дорівнює числу зачаття протягом одного року у 100 жінок при використанні того чи іншого методу контрацепції і характеризує його контрацептивну дію.

Вибір контрацептивного засобу визначається віком жінки і фертильністю партнера. Так, частота настання вагітності протягом року регулярного статевого життя без застосування засобів контрацепції у віці 20–25 років становить 60–80 на 100 жінок, у віці 30–35 знижується до 25–50, а після 40 років – до 5–15. Ефективність того чи іншого методу контрацепції залежить насамперед від дотримання правил його застосування.

ТЕМА 1. НЕЙРОГУМОРАЛЬНА РЕГУЛЯЦІЯ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ ЖІНКИ

Гормональна регуляція менструального циклу

Менструальний цикл у жінки є процесом, що втягує в складні тимчасові та функціональні відношення багато анатомічних структур, у результаті чого відбуваються коливання концентрації гормонів у крові, підготовка ендометрія до імплантації ембріона, дозрівання яйцеклітини й овуляції, зміна активності потрійних структур у мозку та гіпофізі, які контролюють співвідношення гонадотропінів, і зміна вторинних статевих ознак, пов'язане з розмноженням.

Менструальний цикл поділяється на три фази: преовуляторну (фолікулінову), постовуляторну (лютеїнову) і фазу кровотечі. Фолікулінова фаза характеризується ростом і дозріванням оваріальних фолікулів і поступовим потовщенням ендометрія. У лютеїнову фазу домінують ріст, розвиток та інволюція жовтого тіла. У цей період, коли матка, яка відчула вплив естрогенів, перебуває під впливом прогестерону, залози ендометрія набувають звивистості, глікоген відкладається, і матка анатомічно й біохімічно готується до прийому зародка. Відповідні структурні й функціональні зміни відбуваються і в піхві.

У процесі фолікулярної фази, яка завершується овуляцією і подальшим формування жовтого тіла, клітини гранульози піддаються низці змін. На цій стадії вони мають рецептори до ФСГ, але малу кількість рецепторів до ЛГ, і їх поділ відбувається з високою швидкістю. Вони позбавлені ультраструктури, характерної для стероїдпродукуючих клітин, але швидко набувають здатності ароматизувати андрогени з утворенням естрогенів. На ранніх етапах розвитку фолікулів продукція естрогенів забезпечується спільною активністю клітин теки, що синтезують андрогени з холестеролу і клітин гранульози, які використовують андрогени як попередників естрогенів. Утворені таким чином естрогени разом із ФСГ сприяють подальшому поділу клітин гранульози, збільшенню кількості рецепторів ФСГ і естрогенів, індукції ароматазної активності та збільшенню кількості рецепторів ЛГ. Вже на початку циклу один із фолікулів відбирається на роль домінантного, що містить зародкову клітину, яка зрештою овулює. Домінуючий фолікул продовжує секретувати велику кількість естрогенів, незважаючи на зниження концентрації ФСГ у крові, що зумовлене спільною дією естрогенів за механізмом негативного зворотного зв'язку й інгібіну.

У середині фолікулярної фази, коли клітини гранульози здебільшого перебувають під впливом ФСГ, а клітини теки все ще продукують переважно андростендіон і в меншій кількості естрадіол, виробляється інгібін-подібний білок. Джерелом цього вибіркового інгібітора секреції ФСГ, як

вважається, є самі клітини гранульози, а «мішенями», ймовірно, гонадотрофи гіпофіза. Дефіцит інгібіну може бути причиною дуже високих концентрацій ФСГ у крові жінок у постменопаузальному періоді. Клітини гранульози продукують і низку інших пептидів, включаючи і ГнРГ-подібний білок, але їх функцію вивчено недостатньо.

При переході фолікулярної фази на пізні стадії відбувається інтенсивна ароматизація андростендіону з утворенням естрогенів, які тепер стають переважаючими стероїдами й секретуються в такій кількості, що їх рівень у крові підвищується. У результаті за механізмом позитивного зворотного зв'язку індукується викид ЛГ у середині циклу.

Наприкінці фолікулярної фази в основі фолікула спостерігається швидка проліферація капілярів, що забезпечує надходження великих кількостей вироблених ним естрогенів у кров. Одночасно відбувається підготовка овуляції й лютеальної фази циклу, що характеризується прогресивним зростанням кількості рецепторів ЛГ на клітинах теки і гранульози.

ЛГ стимулює в клітинах гранульози продукцію прогестерону, який стає основним стероїдом антральної рідини, інгібує поділ клітин гранульози – відбувається овуляція за участю прогестерону.

Після овуляції клітини гранульози й теки, які залишилися, набувають типової структури клітин-продуцентів стероїдних гормонів. Найважливішим стероїдним продуктом лютеальних клітин є прогестерон; при цьому вони виробляють і естрогени, до того ж більше, ніж було потрібно на пізній стадії фолікулярної фази для індукції викиду ЛГ. Ці естрогени мають істотне значення для імплантації. Якщо зачаття не відбулося, то секреція гонадотропінів зрештою гальмується внаслідок спільної дії прогестерону й естрогенів.

Врешті-решт, ті клітини гранульози, які залишаються в розірваному фолікулі, перетворюються на великі, навантажені ліпідами, прогестерон-секретуючі клітини. Є дані про те, що індукція рецепторів ЛГ на клітинах гранульози потребує не лише естрадіолу, а й інших гормонів (інсуліну, тироксину, кортизолу).

Клітини жовтого тіла під впливом ЛГ виробляють простагландин P2a, до того ж ефект ЛГ потенціюється пролактином. Ооцит на ранній стадії розвитку фолікула збільшується у розмірах, але його ріст зупиняється на першому мейотичному поділі.

Процес розриву фолікулярної стінки при овуляції вивчено досить докладно. Спочатку відбувається набухання фолікула внаслідок накопичення в ньому рідини. Виникають координовані зміни кровотоку (гіперемія і підвищення капілярної проникності в текальному шарі) і міжклітинного матриксу у фолікулі (загальне «розпушування» і розпад міжклітинних зв'язків). Наростання концентрації прогестерону супроводжується підвищенням синтезу простагландину F2a і збільшенням активності протеолі-

тичних ферментів у фолікулярній рідині. Як синтез прогестерону, так і синтез простагландину необхідні для розриву фолікула: при блокаді синтезу прогестерону (інгібітором стероїдогенезу ціанокетоном) або простагландинозу (індометацин) розриву фолікула не настає. При цьому простагландини не беруть участь у стимуляції синтезу прогестерону під дією ЛГ; у цьому випадку ефект ЛГ опосередковується тим самим механізмом, що й посилення під його впливом синтезу андрогенів у клітинах Лейдига або стимуляція під дією АКТГ синтезу кортизолу в клітинах надниркових залоз.

На початку лютеїнової фази спостерігається короткочасне падіння концентрації стероїдів, і розірваний фолікул починає заповнюватися лютеальними клітинами, які мають жовте забарвлення й багаті на ліпіди. У міру заповнення порожнини фолікула утворюються нові кровоносні судини. Біохімічна спеціалізація лютеальних клітин така, що під впливом ЛГ, який діє через систему аденілатциклази, вони продукують велику і зростаючу кількість прогестерону й естрогенів. Стимуляція стероїдогенезу здійснюється переважно на етапі, каталізованому десмолазою, тобто так само, як і в інших стероїдпродукуючих клітинах, активність яких регулюється за допомогою цАМФ. Високі концентрації естрогенів і прогестерону в крові інгібують гіпофізарну секрецію гонадотропнів. Цей ефект опосередкований головним чином впливом на центри гіпоталамуса.

При дегенерації жовтого тіла відбувається різке падіння концентрації естрогенів і прогестерону в крові. Передбачається, що в інволюції жовтого тіла беруть участь простагландини, зокрема ПГР2а. При цьому вибірково зростає концентрація ФСГ, що запускає нову хвилю дозрівання фолікулів. Водночас у секреторному ендометрії, що зазнає тепер брак стероїдної стимуляції, виникають геморагічні й дегенеративні зміни. Накопичуючись, вони призводять до фази кровотечі й відторгнення ендометрія.

Функція репродуктивної системи включає в себе регуляцію менструального циклу. В основі нормального менструально-оваріального циклу лежать загальнобіологічні механізми, що утворилися в процесі еволюції. Для здорової невагітної жінки характерна періодична поява кровотечі зі статевих шляхів, що пов'язано зі значними змінами в організмі. Власне менструація – це зовнішній прояв складних фізіологічних процесів, які циклічно відбуваються в усьому організмі жінки, особливо ці зміни спостерігаються в статевій, нервовій, серцево-судинній й ендокринній системах. Кожен нормальний менструальний цикл є підготовкою організму жінки до вагітності.

У регуляції різних функцій організму особлива роль належить гормонам. Їх значення в організмі жінки велике, оскільки з дією гормонів пов'язані ті циклічні зміни в ендокринній системі, які відповідальні за становлення та здійснення генеративної функції.

Секрецію гормонів ендокринними залозами регулює ЦНС, завдяки якій гормони, як і медіатори, переносять імпульс. Усе це дало змогу об'єднати нервові утворення й ендокринні органи в єдиний фізіологічний комплекс, нейроендокринну систему.

У складній нейроендокринній регуляції менструально-оваріальної функції беруть участь 5 ланок: 1) кора головного мозку; 2) гіпоталамус; 3) гіпофіз; 4) яєчники, надниркові залози, щитоподібна залоза; 5) органи-мішені (матка, піхва, молочні залози), які завдяки наявності особливих гормональних рецепторів найбільш чітко реагують на дію статевих гормонів, що виробляються в яєчниках під час менструального циклу.

Гормональна регуляція жіночого організму

Гормони зазвичай визначають як хімічні посередники, які секретуються безпосередньо в кровотік спеціалізованими клітинами, що можуть синтезувати й вивільняти гормони у відповідь на специфічні сигнали.

Та чи інша кількість клітин-мішеней виявляє гормон і відповідає певним чином на його дію. Більшість гормонів ефективні в дуже низьких концентраціях. Часто гормони характеризують як речовини, що діють на віддалені від місця своєї мішені, до яких вони приносяться кров'ю (телекринний ефект). На відміну від цього речовини, які секретуються однією клітиною і чинять біологічний ефект шляхом місцевої дифузії, називають паракринними. Речовини, які діють на клітини, що їх секретують, називають аутокринними. Поняття складно розмежувати.

Окрім гормонів, існує безліч інших хімічних речовин, що відіграють регуляторну або модуляторну роль у біологічних процесах.

Гормональна функція полягає у виділенні гормонів, секреція яких, з одного боку, піддається циклічним коливанням відповідно до гонадотропної гормональної стимуляції, а з іншого – викликає фазовий стан у яєчничково-матковому циклі.

Гонадотропні гормони гіпофіза

Гонадотропні гормони гіпофіза стимулюють діяльність яєчників. До них належать: фолікулостимулюючий гормон (ФСГ) (синоніми: фолікулотропін, фолітропін), який сприяє розвитку фолікулів яєчника; лютеїнізуючий гормон (ЛГ) (синоніми: лютеотропін, лютропін), який викликає лютеїнізацію фолікулів.

ФСГ і ЛГ близькі між собою за хімічною будовою, а також за фізико-хімічними властивостями. Це досить ускладнює виділення їх із гіпофіза у чистому вигляді. Однак структурна схожість ФСГ і ЛГ відіграє, очевидно, особливу роль, оскільки регуляція діяльності яєчників здійснюється при спільній дії цих гормонів.

ФСГ і ЛГ секретуються гонадотропними клітинами передньої частки гіпофіза.

ФСГ утворюють невеликі базофіли округлої форми, розташовані у периферичних ділянках передньої частки гіпофіза. Ядро цих клітин неправильної форми, а цитоплазма містить велику кількість крупних зерен глікопротеїдів. ЛГ утворюють базофіли, розташовані в центральній частині передньої частки. Їх ядра неправильної форми, цитоплазма містить безліч базофільних гранул. Молекули ФСГ і ЛГ містять вуглеводний компонент, до якого входять гексоза, фруктоза, гексозамін і сіалова кислота.

Гонадотропіни ФСГ і ЛГ, хоріогонадотропін (ХГ) і тиротропін (ТТГ) є глікопротеїнами, молекули яких складаються з двох ковалентно зв'язаних субодиниць – α і β . α -субодиниці ФСГ, ЛГ, ТТГ і ХГ – ідентичні, а β -субодиниці – специфічні для кожного гормону й визначають їх біологічну активність. Невелика кількість вільних субодиниць може циркулювати в крові, однак можливість будь-якого з біологічних ефектів реалізується лише за умови асоціації α -ланцюга з β -ланцюгом. Секреція ФСГ і ЛГ гонадотропними клітинами передньої частки гіпофіза контролюється такими чинниками:

А. ЛГ-релізинг-гормон (LH-RH), відомий також як гонадотропін-релізинг-гормон (Gn-RH), або як люліберин. LH-RH є декапептидом, секретованим гіпоталамусом. LH-RH і його синтетичні хімічні аналоги широко використовуються в терапевтичних і діагностичних цілях (LH-RH-тест). LH-RH секретується в портальну венозну систему гіпофіза, де він стимулює утворення та пульсуючу секрецію ЛГ та, меншою мірою, ФСГ.

Б. Стероїдні гормони, які виробляються статевими залозами. Саме естрогени й гестагени контролюють секрецію гонадотропіну за принципом позитивного або негативного зворотного зв'язку залежно від концентрації стероїдного гормону і його співвідношення з іншими стероїдами.

В. Інгібін, існування якого довгий час не могли довести. Передбачалося, що це речовина (або група речовин) гонадного походження, яка специфічно інгібує секрецію ФСГ. Останні дослідження підтвердили наявність інгібіну та його біологічну роль в організмі.

Ефект гонадотропінів полягає в їх здатності зв'язуватися зі специфічними рецепторами на поверхні клітинної мембрани. У цьому процесі бере участь важливий міжклітинний медіатор – циклічний аденозинмонофосфат (цАМФ).

Відомо, що гонадотропіни збільшують масу яєчників і, отже, синтез білків. Вони посилюють активність низки ферментів, які беруть участь у білковому та вуглеводному обміні. Біологічна активність гонадотропного гормону в осіб різного віку неоднакова. Так, ФСГ, виділений із сечі дівчаток, набагато активніший, ніж виділений із сечі дорослих жінок і жінок, у яких настала менопауза.

У дітей препубертатного періоду рівні гонадотропінів і статевих стероїдів дуже низькі. Концентрація ФСГ і ЛГ у гіпофізі поступово зростає

до початку статевого дозрівання, в результаті чого збільшується секреція гонадотропінів, збільшується секреція статевих стероїдів і розвиваються вторинні статеві ознаки.

У жінок дітородного періоду секреція гонадотропінів є найважливішою умовою підтримання менструального циклу. В останні кілька днів попереднього циклу зниження концентрації стероїдних гормонів підвищує секрецію ФСГ, що стимулює ріст кількох Граафових бульбашок. Один із фолікулів розвивається інтенсивніше, решта атрофуються. Фолікул, що росте й дозріває, продукує підвищені кількості естрогенів, які чинять м'яку інгібуючу дію на секрецію ФСГ. Наприкінці фолікулярної фази секреція естрогенів різко зростає й досягає максимуму безпосередньо перед овуляцією. Негативний зворотний зв'язок концентрацій гормонів стає позитивним, що полягає в овуляторних піках рівнів ЛГ і ФСГ. Овуляція завершується розривом фолікула й перетворенням його на жовте тіло, також знижує рівні гонадотропінів та естрогенів на тлі підвищення рівня прогестерону. Лютеїнізація гранульозних клітин настає при вторинному підйомі концентрації естрогенів паралельно зростанню рівня прогестерону до максимуму в середині лютеїнової фази. Жовте тіло розсмоктується та рівень стероїдних гормонів падає до кінця циклу, що призводить до скасування інгібування секреції LH-RH гіпоталамусом. Секреція гонадотропінів зростає і починається новий цикл.

У перименопаузі циклічна активність яєчників знижується аж до повного згасання. Цикли в перименопаузі часто бувають ановуляторними й характеризуються значною флюктуацією рівнів стероїдних і гіпофізарних гормонів. Потім усі примордіальні фолікули перестають реагувати на гонадотропну стимуляцію під впливом стероїдних гормонів.

У менопаузі зникає негативний зворотний зв'язок і рівні гонадотропінів, зокрема ФСГ, значно підвищуються порівняно з дітородним періодом. Підвищені рівні ФСГ зазвичай є індикатором незворотної недостатності функції яєчників (за винятком дуже рідкісного синдрому резистентності яєчників). Знижена або нормальна концентрація ФСГ при зниженій концентрації ЛГ наявна при порушенні функції гіпофіза або гіпоталамуса.

Незначне підвищення концентрації ЛГ при нормальній концентрації ФСГ може спостерігатися при синдромі полікістозу яєчників (СПКЯ, синдром Штейна-Левенталя). Виникнення синдрому пов'язане з гіперсекрецією андрогенів та уповільненим синтезом естрогенів яєчниками, що компенсується їх прискореним синтезом до периферії, у зв'язку з чим рівень естрогенів у сироватці крові залишається в нормі. Досить часто в цьому випадку спостерігається незначна гіперпролактинемія. У жінок з анорексією рівень гонадотропінів знижений.

У пубертатному періоді у випадках передчасного дозрівання концентрація гонадотропінів часто буває підвищеною порівняно з нормальними для цього віку рівнями.

У жінок у менопаузі знижений вміст гонадотропінів спостерігається при проведенні замісної терапії (HRT) або у пацієток із естрогенпродукуючими пухлинами. Низькі рівні гонадотропінів також виявляються при гіпофізарній недостатності.

Під час вагітності в плаценті утворюється ще один гонадотропний гормон – хоріонічний гонадотропін людини (ХГЛ). Він має біологічну дію, схожу на гонадотропну дію гормонів гіпофіза. Секреція гонадотропінів гіпофізом при вагітності послаблюється.

Хоріонічний гонадотропін (ХГ) – найважливіший із гестаційних гормонів. ХГ продукується клітинами синцитіотрофобласта плаценти й деякими пухлинами.

Як і гіпофізарний гонадотропін, ХГ є глікопротеїном із молекулярною масою 40 кДа, що складається з двох субодиниць, β -субодиниця ХГ містить значну частину амінокислотної послідовності β -субодиниці ЛГ, а також 30 амінокислот на С-кінці молекули. В результаті такої молекулярної гомології можливість імунохімічної диференціації ХГЛ і ЛГ залежить від здатності антитіл визначати невелику частину молекули ХГЛ, яка структурно відрізняється від ЛГ.

Визначальні кількості ХГЛ з'являються в крові матері вже на 8–9-й день після запліднення яйцеклітини. Під час першого триместру вагітності рівень ХГЛ швидко зростає, подвоюючись кожні 2–3 дні. Концентрація ХГЛ досягає свого максимуму на 8–10-му тижні вагітності, після чого дещо знижується й залишається сталою протягом другої половини вагітності. Швидке зростання концентрації ХГЛ у периферичній крові та сечі робить визначення ХГЛ ідеальним видом аналізу для швидкої діагностики вагітності.

Фізіологічна роль ХГЛ у ранні терміни вагітності полягає в стимуляції синтезу прогестерону жовтим тілом. Вважається також, що ХГЛ стимулює синтез тестостерону статевими залозами плоду чоловічої статі, а також впливає на кору надниркових залоз ембріона.

При видаленні матки після пологів або аборті ХГЛ детектується триваліше, ніж це впливає з періоду його напівжиття. Рівень ХГЛ повертається в норму протягом 2–3 тижнів після хірургічного втручання; якщо рівень ХГЛ не знижується, це свідчить про неповне видалення матки або ектопічну вагітність. Високий рівень ХГЛ після міні-аборті вказує на триваючу вагітність.

При позаматковій вагітності рівень ХГЛ у сироватці крові та сечі значно нижче, ніж при нормальній вагітності у відповідні терміни, або його рівень підвищується повільніше. Однак у випадку імплантації ембріона в досить сприятливому місці, рівень ХГЛ може підвищуватися до значень, характерних для нормальної вагітності.

Знижена концентрація гормону спостерігається при загрозовому викидні або такому, що відбувся.

Останнім часом при підвищеному рівні ХГЛ проводять визначення альфа-фетопротейну (АФП) та інших незалежних маркерів для пренатальної діагностики синдрому Дауна.

При міхуровому заносі відбуваються зміни в хоріальних ворсинах. Підвищується активність клітин синцитіотрофобласта, що тягне за собою гіперсекрецію ХГЛ. Якщо в разі нормальної вагітності рівень ХГЛ знижується після десятого тижня вагітності, то при хоріонаденомі він продовжує підвищуватися й може досягти мільйона МО/л. Злоякісні новоутворення виникають у 5–10 % пацієток із хоріонаденомою. Тому після видалення хоріонаденоми необхідно проводити регулярне обстеження пацієток доти, поки рівень ХГЛ не перестане детектувати. Протягом якнайменше півроку аналіз ХГЛ слід проводити щомісячно, протягом двох наступних років аналіз проводять через триваліші проміжки часу. Визначення ХГЛ при лікуванні проліферуючих пухлин і хоріокарцином цитостатичними агентами дозволяє оцінити ефективність терапії. Три негативних аналізи з інтервалами в три тижні свідчать про ремісію. У подальшому моніторинг проводиться як у випадках вагітності з міхуровим заносом. Визначення α -субодиниці ХГЛ має прогностичне значення, оскільки збільшення її рівня свідчить про погіршення стану хворої.

Статеві гормони

Статеві гормони утворюються в яєчниках, у меншій кількості – в корі надниркових залоз. Під час вагітності джерелом статевих гормонів є плацента.

За дією й місцем утворення вони поділяються на естрогени, гестагени й андрогени. Окрім цих речовин, яєчники продукують ще один гормон – релаксин, що викликає розслаблення зв'язок лобкового зчленування при пологах, а також розм'якшення шийки матки та розширення цервікального каналу. Естрогени й гестагени – це жіночі статеві гормони. Вони чинять специфічну дію насамперед на статевий апарат, а також на молочні залози. Орган, найчутливіший до дії гормону, називають органом-мішенню. Для статевих гормонів мішенями є матка, піхва, фаллопієві труби та яєчники. За хімічною будовою всі статеві гормони, крім релаксину, належать до стероїдів.

Естрогени

З різних біологічних рідин людини виділено понад 30 естрогенів. Із них основними, класичними вважаються три: естрон (E1), 17- β -естрадіол (E2), естріол (E3). E1 і E2 секретуються оваріальними фолікулами в прямій кількісній залежності від стадії менструального циклу. Крім того, E1 є метаболітом E2, а також утворюється поза яєчниками з андростендіону. E3 за відсутності вагітності розглядають як метаболіт E1 і E2. E1 і E2 під-

даються швидкому метаболізму та кон'югації переважно в печінці. Близько 50 % екскретується із сечею і 50 % із жовчю потрапляє до кишечника, звідки велика частина повертається в печінку по порталній системі.

Естрогени виділяються клітинами theca interna, клітинами гранульозного шару й інтерстиціальними клітинами. Обидва яєчника за добу виділяють 0,5 мг естрогенів. На сьогодні з натуральних естрогенів отримано естрадіол, естрон і естріол. Естрон виділяється під час дозрівання фолікула під час овуляції, а естріол – в обидві фази циклу. Естрон у 25 разів, а естріол у 200 разів слабкіший за естрадіол.

В організмі жінки естрогенні гормони виділяються також плацентою і залозами. У плаценті естрогени виділяються синцитіальними клітинами хоріальних ворсинок.

Вплив естрогенних гормонів на організм можна систематизувати таким чином:

а) вегетативний вплив, який суворо специфічний для органів, що походять із мюллерових ходів – вульви, піхви, матки і труб;

б) генеративний вплив, який менш специфічний; проявляється він безпосередньо або побічно за допомогою гіпофіза; впливає головним чином на фолікул і жовте тіло;

в) загальний вплив, який неспецифічний і чинить вплив на метаболізм.

На генітальний апарат естрогени чинять стимулюючу дію. Вони зумовлюють циклічну генеративну функцію генітального апарату, регенерацію та проліферацію слизової оболонки матки.

Естрогени готують слизову матки до впливу прогестерону. Без такої попередньої підготовки прогестерон не може викликати секретійних змін в ендометрії і менструацію. Під дією лише естрогенів можна викликати кровотечу, яка нагадує менструацію, але без їх участі кровотечі не може бути. Коливання в силі естрогенного впливу мають значення для виникнення деяких функціональних порушень. Недостатність естрогенної секреції призводить до синдрому гіпогеніталізму, а підвищена секреція – до гіпертрофії і гіперплазії мускулатури матки, до виникнення гіперпластичних процесів в ендометрії і до зроговіння поверхневих клітин піхви.

На яєчники естрогенні гормони впливають безпосередньо або побічно. Вони непрямо впливають через гіпофіз або інші ендокринні залози. Безпосередньо стимулюють трофічні процеси під час дозрівання фолікула і сприяють утворенню, розростанню та потовщенню гранульози, як і утворенню яйцеклітини та розвитку жовтого тіла. Окрім того, вони готують яєчник до дії гонадотропних гормонів.

На вторинні статеві ознаки естрогени чинять фемінізуючий вплив.

Невеликі й середні дози стимулюють розвиток яєчників і дозрівання фолікулів, а великі дози пригнічують овуляцію та призводять до персистенції фолікулів, гіперфолікулемії та поліпозної або залозисто-кістозної

гіперплазії ендометрія. Застосування естрогенів у дуже великих дозах може призвести до атрофічних процесів у яєчниках, причому розвиток яєчників затримується й настає атрезія фолікулів.

На гіпофіз естрогени впливають залежно від віку жінки, від моменту їх застосування та дози.

Вважають, що невеликі дози естрогенів стимулюють гонадотропну гіпофізарну функцію, а великі блокують функцію та стимулюють секрецію ФСГ і ЛГ. Великі дози естрогенів викликають спочатку тимчасове, на 1–2 дні, підвищення секреції ФСГ, а потім – зниження секреції, яке триває приблизно 10–15 днів. Отже, при стимуляції овуляторного процесу вельми велике значення має те, в які дні менструального циклу застосовуються естрогенні гормони.

Аналогічним є вплив естрогенів і на секреторну діяльність тиреоїдної залози. Невеликі дози естрогенів стимулюють її секрецію, а великі – блокують. З іншого боку, тиреоїдний гормон також впливає на секрецію естрогенів. Невеликі дози тиреоїдного гормону стимулюють секрецію естрогенів, підвищуючи секрецію гонадотропних гормонів і чутливість яєчників до дії цих гормонів. Великі дози діють протилежно – інгібують секрецію гонадотропних гормонів, знижують чутливість генітального тракту до естрогенів і пригнічують секрецію естрогенів.

Естрогенні гормони впливають на секрецію адренокортикотропного гормону (АКТГ), але допускається, що й АКТГ підвищує секрецію естрогенів. Великі дози естрогенів блокують також і функцію гормону росту.

Взаємодія естрогенів із гормонами передньої частки гіпофіза, як і з деякими іншими гормонами, перебуває у фізіологічній кореляції, яка визначає й нормальний характер менструального циклу. Порушення цієї кореляції і призводить до розладу циклу.

Метаболізм естрогенних гормонів відбувається двома способами. За допомогою функціонального їх використання відповідними рецепторно чутливими до естрогенів органами і шляхом інактивування їх у печінці, що відбувається під впливом ферментів естронази і дегідрогенази в клітинах печінки. Печінка може не лише інактивувати, а й активувати метаболізм естрогенних гормонів. Припускають, що переходу естрадіолу в естрон і назад сприяють прогестерон і вітамін С. Це відбувається під впливом ензиму естронази.

Окрім натуральних естрогенів, існують і синтетичні. Синтетичні естрогени відрізняються від натуральних, оскільки вони:

а) слабкіше стимулюють гіпофіз і надниркові залози, ніж натуральні естрогени;

б) виявляють сильнішу токсичну дію, яка полягає в появі відчуття тяжкості й болю в животі, головним болем, блювотою;

в) викликають локальну пігментацію шкіри біля місця уколів;

г) не посилюють процес ожиріння;
д) не інактивуються печінкою, внаслідок чого приймати їх можна перорально;

е) дозування й відповідна цьому естрогенна активність однакова для обох груп естрогенних гормонів.

17- β -естрадіол (E2) – найактивніший естроген у периферичній крові, секретований здебільшого яєчниками, а також у меншій кількості плацентою, наднирковими залозами. З точки зору біосинтезу естрадіол є похідним холестерину, а його безпосередніми попередниками є андростендіон і тестостерон. Понад 98 % естрадіолу циркулює у зв'язаному з білками сироватки крові стані, здебільшого з SHBG (зв'язуючим статеві гормони глобуліном). Лише невелика частина естрадіолу перебуває у вільній формі і є носієм гормональної біологічної активності. Естрадіол швидко трансформується в естрон із меншою біологічною активністю, а потім в естрон сульфат. Утворення в організмі сульфатів і глюкуронідів знижує ефективність метаболізму похідних естрадіолу.

Найбільший вплив естрогени чинять на ендометрій, слизову піхви та шийку матки. Вони також впливають на розвиток молочних залоз і гальмують вироблення гонадотропінів. Біологічний ефект естрогенів здійснюється через зв'язування з цитоплазматичними рецепторами естрогенів у клітинах тканин-мішеней.

Естрогени відіграють ключову роль у формуванні та розвитку жіночих статевих органів, а також вторинних статевих ознак. Вони також прискорюють ріст трубчастих кісток у довжину, а потім, впливаючи на епіфіз, викликають зупинку подальшого росту.

У дітородному періоді естрадіол надходить у периферичний кровообіг, майже виключно секретується яєчниками. Біосинтез естрогенів здійснюється клітинами внутрішньої оболонки фолікулів і гранульозних клітин. Передбачається, що синтезуються андрогени з холестерину тими самими клітинами. Цей процес стимулюється ЛГ. Ароматизація андрогенів у гранульозних клітинах запускається, імовірно, за участю ФСГ.

У менопаузі синтез естрогенів згасає і їх рівень у сироватці крові знижується до дуже низьких значень. У пубертатний період порушення рівня естрадіолу може призводити до передчасного або уповільненого статевого дозрівання. У разі анорексії рівень естрадіолу значно знижується, що пов'язано зі зниженням концентрації гонадотропінів та порушенням синтезу естрогенів.

У дітородний період рівень естрадіолу є прямим індикатором фолікулярної активності. У менопаузальному періоді гіперсекреція естрогенів може бути викликана двома причинами: підвищеним периферичним синтезом або секрецією естрогенів пухлинними тканинами. Карцинома

ендометрія, для якої характерні підвищені периферичні рівні естрогенів і андрогенів, за симптоматикою схожа на гіперплазію наднирників. У жінок із раком молочної залози, які проходять курс антиестрогенної терапії, рівень естрадіолу може бути індикатором естрогенного статусу й може допомогти оцінити вміст рецепторів до прогестерону в пухлинних тканинах.

Естріол є стероїдним гормоном, що синтезується плацентою. На першій стадії синтезу, що відбувається в ембріоні, холестерин, який утворений *de novo*, або надходить із крові матері, перетворюється на прегненолон, який сульфатується корою наднирників плоду в дегідроепіандростеронсульфат. Гідроксилування цієї сполуки за 16 α -положенням і відщеплення сульфату сульфатазами плаценти утворюють естріол. Оскільки в утворенні естріолу беруть участь як плід, так і плацента, вимірювання рівня естріолу може бути ідеальним показником функції фетоплацентарної системи.

У материнській крові лише невелика частина естріолу циркулює у вільному стані, основна його кількість становить глюкуронід А-сульфату. Під час вагітності рівень естріолу поступово підвищується до 40-го тижня. Знижений рівень естріолу або його різке зниження свідчить про патологічний стан плоду.

Визначення естріолу використовують для спостереження за станом фетоплацентарної системи, а також для діагностики порушення сульфатазної активності плаценти (рідкісне вроджене захворювання, пов'язане з Х-хромосомою). Відсутність цього ферменту блокує синтез естріолу з попередників, що відображається в дуже низькому рівні естріолу при вагітності без яких-небудь інших ознак неблагополуччя плода.

Рівень естріолу може знизитися внаслідок застосування кортикостероїдів (наприклад, для стимуляції дозрівання легеневої тканини плоду) чи деяких антибіотиків.

Рівень естріолу може підвищитися через ниркову недостатність.

Гестагени

Гестагени, як і естрогени, належать до жіночих статевих гормонів. Основним із них є прогестерон. Він синтезується в жовтому тілі яєчника, а також у плаценті та корі надниркових залоз. У жовтому тілі утворюється також 17 α -гідроксипрогестерон. Як естрогени, прогестерон специфічно впливає насамперед на статеві органи.

У 1934 р. було з'ясовано хімічну будову та синтез діючої речовини, названої прогестероном. Прогестерон – природний гестаген, який належить до групи С21 стероїдів. У жінок прогестерон секретується жовтим тілом, плацентою, наднирками.

Основна кількість прогестерону синтезується яєчниками. Близько 97 % прогестерону перебуває у зв'язаному стані з альбуміном та іншими транспортними білками: тироксинзв'язуючим глобуліном (ТВГ) і здебільшого з кортикостероїдзв'язуючим глобуліном (СВГ). Період біологічного

напівжиття прогестерону дуже короткий, на 2/3 він метаболізується в печінці й виводиться з сечею у вигляді сульфату або глюкуроніду прегнадіолу.

У клінічній практиці використовуються такі ефекти прогестерону й синтетичних гестагенів:

- 1) секреторна трансформація проліферуючого ендометрія;
- 2) здатність при тривалому введенні викликати атрофію ендометрія (у тому числі локалізованого й поза маткою);
- 3) виражений у різному ступені центральний гальмуючий ефект;
- 4) підтримання вагітності.

Вплив прогестерону на організм жінки дуже специфічного характеру. Яєчники виділяють прогестерон в обидві фази циклу. У першій фазі секреція зовсім слабка й здійснюється гранульозними клітинами. У другій фазі секреція прогестерону найбільша й здійснюється лютеїновими клітинами гранульози. Між 15-м і 25-м днями циклу кількість виділеного за добу прогестерону варіює від 15 до 20 мг, а за весь цикл – від 150 до 200 мг. У плаценті міститься приблизно 10 мг прогестерону, що виділяється синцитіальними клітинами ворсинок хоріона. Надниркові залози виділяють зовсім невелику кількість прогестерону; здебільшого в цьому беруть участь клітини ретикулярної зони. Продуктом обміну прогестерону, що виділяється в організмі жінки, є прегнандіол. Цей процес відбувається в ендометрії, у жовтому тілі, в печінці та нирках. Вважають, що найбільшу роль у перетворенні прогестерону в прегнандіол відіграє ендометрій, водночас метаболізм відбувається під впливом естрогенів. Щоб настав процес обміну, естроген і прогестерон мають перебувати в певних співвідношеннях. У жінки це співвідношення 1 : 6.

Рівень секреції яєчниками прогестерону залишається низьким під час фолікулярної фази. Під впливом структурних і біохімічних змін у фолікулі, що досягають піку при овуляції, лютеїнізація гранульозних клітин завершується розривом фолікула й утворенням жовтого тіла. Це призводить до значного збільшення синтезу прогестерону, рівень якого досягає максимуму приблизно за 7 днів до початку менструації. Біологічна роль прогестерону полягає в підготовці стимульованого естрогенами ендометрія до імплантації заплідненої яйцеклітини. На ендометрій, доведений до стану проліферації, прогестерон діє, викликаючи секреторні зміни й готує його для нідації заплідненої яйцеклітини. Прогестерон не може вплинути на ендометрій, якщо до цього на нього не впливали естрогенами. Таке явище спостерігається і при дії прогестерону на розвиток молочних залоз. Відносно цього між естрогенами й прогестероном існує синергізм. З іншого боку, проліферативна дія естрогенів на ендометрій пригнічується великими дозами прогестерону, що свідчить про те, що між цими двома гормонами існують і антагоністичні відносини.

Прогестерон бере участь у метаболізмі естрогенів, сприяючи при цьому перетворенню естрогену в естріол. Синергічний або антагоністичний ефект дії цих гормонів визначається способом їх застосування й кількісними співвідношеннями між ними. Застосовувати ці два гормони можна одночасно або послідовно. При одночасному застосуванні обох гормонів синергізм можна зберегти, якщо вводити естроген і прогестерон у співвідношеннях 1 : 5, 1 : 6, 1 : 10.

Якщо застосовувати гормони послідовно, але в тих же співвідношеннях, тоді синергічна дія проявляється ще виразніше. Необхідно, щоб естроген зробив ефекторний орган чутливим до дії прогестерону. Синергічна дія між естрогеном і прогестероном має величезне практичне значення при лікуванні різних гормональних порушень.

На гіпофіз він впливає залежно від дози. У невеликих дозах прогестерон стимулює секрецію ФСГ, а у великих блокує як ФСГ, так і ЛГ. Таким чином, великі дози прогестерону перешкоджають дозріванню фолікула й овуляції. На терморегулюючий центр, який міститься в гіпоталамусі, деякі з 5 β -відновлених метаболітів прогестерону діють збудливо, унаслідок чого базальна температура тіла під час лютеїнової фази підвищується.

Синтез прогестерону жовтим тілом зростає при дії ЛГ і хоріонічного гонадотропіну (ХГЛ). Тільки-но утворене жовте тіло містить найбільшу кількість рецепторів, специфічних до ХГЛ. Після імплантації яйцеклітини ХГЛ стимулює синтез прогестерону жовтим тілом вагітності до появи плаценти на восьмому тижні розвитку плоду. На цьому етапі прогестерон починає синтезуватися плацентою, і його головною функцією є зниження скоротливої здатності матки для збереження вагітності. На матку прогестерон впливає, зменшуючи її подразливість і пригнічуючи її скоротність. Завдяки своїй властивості сприяти підготовці, розвитку й настанню вагітності, прогестерон набуває значення цього «протектора» вагітності.

На шийку матки та слизову оболонку піхви прогестерон має специфічний вплив, унаслідок чого разом із викликаними ним змінами в ендометрії і базальною температурою він має значення тестів, за якими визначають прогестативну дію, що дозволяє виявляти причини гормональних порушень у жіночому організмі.

17 α -гідроксипрогестерон (17-ОН-Р) – стероїд, який бере участь у біосинтезі глюкокортикоїдів, андрогенів і естрогенів. Він синтезується з прогестерону і 17 α -гідроксипрегненолону корою наднирників, яєчниками, циркулює в крові у вільному або зв'язаному стані з двома білками, з альбуміном і транскуртином. Період напівжиття 17-ОН-Р становить кілька хвилин, він метаболізується печінкою і виділяється із сечею у формі прегнантріолу.

Невелика кількість 17-ОН-Р синтезується яєчниками під час фолікулярної фази. Його концентрація збільшується під час лютеїнової фази й залишається постійною до її закінчення. Якщо запліднення не відбувається,

концентрація 17-ОН-Р зменшується. Якщо відбувається імплантація заплідненої яйцеклітини, жовте тіло продовжує виділяти 17-ОН-Р. Він є важливим компонентом у синтезі гормонів надниркових залоз. Ензиматичні порушення в синтезі гормонів призводять до розвитку адреногенітального синдрому.

Андрогени

Це чоловічі статеві гормони. Утворюються як у чоловічому, так і в жіночому організмі.

Андрогенні гормони виділяються яєчниками, плацентою й залозами. В яєчниках андрогени виділяються клітинами воріт органу і theca folliculi, в плаценті, вірогідно, синцитіотрофобластними клітинами, а в наднирниках – клітинами ретикулярної зони, зоною Х і фуксинофільними клітинами. Найбільша кількість андрогенів виділяється залозами. При деяких умовах секреція андрогенів яєчниками посилюється, що найчастіше спостерігається при гірсутизмі, вірилізмі та ін.

Існують природні та штучні андрогени. Із натуральних відомі: тестостерон, андростерон і дегідроандростерон. Серед них тестостерон є найактивнішим і з найбільш специфічною дією. Синтетичних андрогенів винятково багато. За своєю хімічною структурою ці гормони дуже близькі до андростерону, а за біологічною та фармакологічною дією майже не відрізняються від натуральних андрогенів.

Вплив андрогенів на організм жінки різний і залежить від їх кількості. На гонадотропну гіпофізарну секрецію невеликі дози андрогенів діють стимулюючо, а великі дози спочатку на короткий термін посилюють секрецію, а потім надовго блокують її. Залежно від дози андрогенні гормони можуть чинити такі ефекти:

а) вірилізуючий – гіпертрофія клітора з'являється після застосування великих доз андрогенів (понад 300 мг);

б) гонадотропний – невеликі дози андрогену стимулюють гонадотропну секрецію, сприяють дозріванню фолікула, настанню овуляції і лютеїнізації фолікула;

в) антигонадотропний – великі дози андрогену, застосовані передовуляторно, блокують овуляцію; якщо дія триваліша, то вона викликає атрезію фолікула й аменорею;

г) естрогенний – невеликі дози андрогенів викликають проліферацію ендометрія й епітелію піхви;

д) антиестрогенний – великі дози пригнічують проліферацію в ендометрії і призводять до зникнення ацидофільних клітин у піхвовому мазку;

е) прогестероновий – великими дозами тестостерону можна викликати секреторні зміни в ендометрії.

Зазначені ефекти дії андрогенних гормонів пов'язані зі здатністю стероїдних гормонів впливати видимо або приховано, причому в невеликих дозах вони діють одним способом, а у великих – іншим.

Андрогенні гормони в комбінації з естрогенами або прогестероном залежно від застосованої кількості можуть в одних випадках діяти синергічно на відомі функції в організмі жінки, а в інших – антагоністично. Це зумовлено здатністю комбінованих гормонів потенціювати дію, завдяки чому вони чинять певний ефект, що має дуже велике значення для практики.

Тестостерон є найважливішим андрогенним і природним анаболічним гормоном. У жінок він синтезується переважно корою надниркових залоз і яєчниками, а також у результаті периферичного метаболізму.

У крові 97–98 % тестостерону циркулює у зв'язаному стані. Основними зв'язуючими білками є секстероїдзв'язуючий глобулін (SHBG) і альбумін. Тільки вільний тестостерон (близько 1 % у жінок) має біологічну активність. Тестостерон стимулює лібідо, впливає на ріст волосся й голос. У жінок тестостерон секретують яєчники та кора надниркових залоз. Близько половини тестостерону безпосередньо секретується строною яєчників, інша половина утворюється в результаті периферичного метаболізму. Секреція тестостерону наднирковими залозами різко знижується після 50–60 років.

Гіперандрогенізм у дітей може бути викликаний порушеннями функції яєчників і надниркових залоз. У маленьких дітей причиною гіперандрогенізма можуть бути ензиматичні дефекти кори надниркових залоз, зокрема недостатність 21-гідроксилази (так званий адреногенітальний синдром).

Гіперсекреція андрогенів у жінок може бути причиною гірсутизму з вірилізмом різного ступеня, часто в поєднанні з олігоменореєю, аменореєю і безпліддям. Гіперсекреція андрогенів може бути надниркового або яєчникового походження. Можливі три варіанти:

а) підвищені рівні тестостерону та DHEAS свідчать про надлишок андрогенів надниркового походження;

б) підвищений рівень тестостерону при нормальному або дещо підвищеному рівні DHEAS вказує на надлишок андрогенів оваріального походження; у жінок із полікістозом яєчників рівень тестостерону часто незначно підвищений; підвищуються також рівні ЛГ, андростендіону й естрогену в сироватці крові; при дуже високій концентрації тестостерону необхідно виключити наявність пухлини яєчника, що продукує андрогени;

в) нормальні рівні тестостерону та DHEAS при клінічно вираженому гіперандрогенізмі свідчать про підвищення вмісту вільного тестостерону внаслідок зниження ємності SHBG.

Змінюваний рівень тестостерону пояснюється епізодичною секрецією ЛГ. У жінок відзначено циркадний ритм тестостерону, що пояснюється значним впливом надниркових залоз на синтез андрогенів. Тому рівень тестостерону у жінок досягає свого максимуму в ранні ранкові години.

Дегідроепіандростерону сульфат (DHEAS) є невірилізуючим андрогеном, який синтезується наднирковими залозами й належить до групи 17-кетостероїдів. DHEAS утворюється з сульфату холестеролу. Основна кількість DHEAS катаболізується організмом і тільки 10 % його виділяється із сечею. У жінок щодоби в кров'яне русло виділяється 3,5–10 мг DHEAS (12–35 моль). Секреція DHEAS не має циркадного ритму, для цього стероїду немає також специфічних стероїдзв'язуючих сироваткових білків, тому концентрація DHEAS не залежить від зміни вмісту цих білків у сироватці крові. Однак DHEAS може зв'язуватися з альбуміном сироватки крові людини.

Окрім DHEAS, у крові циркулює DHEA (дегідроепіандростерон), який синтезується здебільшого корою надниркових залоз і частково статевими залозами. Він утворюється в 4 рази повільніше за DHEAS у чоловіків і у 2 рази повільніше у жінок. Швидкість його метаболізму значно вище, тому концентрація циркулюючого DHEA може бути в 1 000 разів нижче, ніж DHEAS. Висока концентрація в крові, довгий період напівжиття і висока стабільність роблять DHEAS відмінним індикатором андрогенсекретуючої функції надниркових залоз.

Підвищений рівень тестостерону в жінок може мати надниркове або оваріальне походження. Результати визначення DHEAS дозволяють виявити причину гіперандрогенії.

Підвищена концентрація DHEAS спостерігається лише при гіперандрогенії надниркового походження, зокрема при андрогенсекретуючих пухлинах надниркових залоз, двосторонній гіперплазії наднирників із гіперандрокортицизмом, що характеризується дефектом 21-гідроксилази та 11-β-гідроксилази (синдром Кушинга).

Дегідроепіандростерон (DHEA) є андрогеном, синтезованим залозами. Він утворюється з 17-гідроксипрогестерону й перетворюється на вірилізуючі андрогени: андростендіон, тестостерон і дегідротестостерон. Швидкість синтезу DHEA нижче, ніж DHEAS, із яким вони взаємозамінні в процесі периферичного метаболізму. Крім того, DHEA має коротший період напівжиття і швидше метаболізується, тому його концентрація в крові в 300 разів нижче, ніж DHEAS.

Як і кортизол, вміст DHEA в крові має циркадний ритм із найвищою концентрацією гормону в ранковій годині. Залежність рівня DHEA від фази менструального циклу практично відсутня. На відміну від тестостерону, DHEA циркулює в крові у незв'язаному з тестостеронестрадіолзв'язуючим глобуліном стані, тому зміна концентрації зв'язуючого білка не впливає на рівень DHEA.

Гормональна регуляція вагітності та лактації

Гормональну регуляцію менструального циклу можна розглядати як підготовку до запліднення, імплантації і настання вагітності. Якщо запліднення не відбувається і продукція естрогенів і прогестерону жовтим тілом знижується, то починається відторгнення поверхневих шарів ендометрія. Якщо ж запліднена яйцеклітина імплантується в ендометрій, то продукція статевих стероїдів жовтим тілом не зменшується і дія як естрогенів, так і прогестерону на вагітну матку триває.

Головними регуляторами репродуктивних процесів людини є стероїдні гормони – особливі білкові молекули, що діють через рецептори, необхідні для нормального функціонування органів-мішеней. Особливістю стероїдних рецепторів є їх суворя специфічність. Для кожного типу стероїдів (естрогени, прогестерон, андрогени, глюкокортикоїди) є свій рецептор, і в той же час в одній клітині можуть одночасно перебувати рецептори для різних типів стероїдів. У вільному стані рецептори не активні. За наявності, наприклад, молекули естрадіолу відбувається утворення естрогенрецепторного комплексу (ER). Такий комплекс у результаті каскаду перетворень приєднується до певної ділянки ДНК, запускаючи синтез біологічно активних речовин. Таким чином здійснюється біологічна відповідь клітини на дію гормону.

Рівні стероїдних рецепторів змінюються відповідно до сезонних та циркадних ритмів. Кількість молекул рецепторів для різних стероїдних гормонів коливається від 5 000 до 20 000 на клітину. ER зв'язують багато природних і синтетичних естрогенних стероїдів з однаковою спорідненістю. Вважається, що ER і рецептори до прогестерону (PR) становлять дві субодиниці (A і B), кожна з яких зв'язує молекули гормону і без яких неможливий запуск транскрипції. Кожна така субодиниця взаємодіє з хроматином і забезпечує подальшу активацію специфічних генів і РНК-полімераз. Утворення ER супроводжується активацією обох субодиниць із домінуванням, унаслідок чого здійснюється фіксація лігандрецепторного комплексу до гена-мішені.

За відсутності стероїдних рецепторів для цього гормону в клітині гормон не матиме своєї фізіологічної дії доти, поки в клітині не з'являться рецептори до нього. Для запуску транскрипції гена-мішені під впливом гормонрецепторного комплексу необхідна активація особливої ділянки ДНК-елемента естрогенної відповіді. Саме з генетичною детермінацією клітинних елементів пов'язані їх диференціювання, структурні особливості й здійснення специфічної функції.

У жінки жовте тіло є джерелом необхідних гормонів лише на ранніх стадіях вагітності, а в подальшому цю функцію бере на себе плацента. Хоча жовте тіло й не розсмоктується, оскільки його постійно стимулює

плацентарний гонадотропін (хоріонічний гонадотропін – ХГ або ХГЛ), воно не є необхідним для збереження вагітності, починаючи приблизно з третього її місяця.

Збереження функціонуючого жовтого тіла на дуже ранніх стадіях вагітності й, отже, запобігання менструальній кровотечі зумовлене тим, що хоріон починає продукувати ХГ через два тижні після овуляції. Таким чином, жовте тіло не руйнується, хоча припинення в цей час стимуляції потрійними гормонами гіпофіза мало би призвести до його інволюції.

Зміни викиду прогестерону жовтим тілом і плацентою у I та II триместрах вагітності спричиняють недостатню секрецію, що є найважливішою причиною переривання вагітності в ранні та пізні терміни гестації. Найчастіше ендокринні розлади, викликані оваріальною дисфункцією, проявляються між 5-м і 10-м тижнями вагітності. Запізнення викиду прогестерону може бути викликане також порушеннями формування трофобласта й плацентації, що знижує рівень гормону в крові. Саме в цих випадках замісна терапія екзогенним прогестероном може значно знизити частоту переривання вагітності, не викликаючи мальформації плоду.

Зі збільшенням терміну вагітності відбувається диференціювання й ріст плаценти, в результаті чого вона починає синтезувати все більшу кількість естрогену та прогестерону, що супроводжується зниженням секреції ХГ. Найочевидніші зміни при вагітності полягають у швидкому збільшенні матки й молочних залоз, які почнуть функціонувати після пологів. У підтримці росту й подальшого диференціювання цих органів беруть участь і естрогени, й прогестерон. Естрогени, які відіграють роль специфічного гормону росту для гладком'язових клітин матки, збільшують м'язову масу, забезпечуючи тим самим її скоротливу активність під час пологів. Прогестерон, який має інгібуючу дію на гладку мускулатуру матки, що перешкоджає початку ефективним координованим скороченням, перетворюючи їх в окремі слабкі посмикування, які зберігаються до виникнення необхідних сигналів до зганняння плоду, бере участь у підготовці молочних залоз до лактації. Естрогени й прогестерон перешкоджають початку лактації під час вагітності, блокуючи дію пролактину на молочні залози.

Прообраз плаценти існує вже в сперматозоїдах і яйцеклітинах, хоча у вигляді генетичної інформації. І це природно, оскільки виконання генетичних інструкцій зі створення плаценти є найважливішою частиною спадкової програми внутрішньоутробного розвитку. Доведено, що на ранніх етапах формування плаценти батьківські гени відіграють важливішу роль, аніж материнські. Зважаючи на різноманітність гормонів, вироблених плацентою, вона становить практично цілу ендокринну систему, локалізовану в одній тканині. Плацента виробляє ХГ, естрогени, а також прогестерон. Окрім того, вона продукує плацентарний лактоген, плацентарний кортикотропін і плацентарний тиреотропін. У плаценті виявлені й гіпоталамічні

рилізинг-фактори. Продуковані плацентою стероїди діють локально, в межах матки.

Механізми пологів недостатньо з'ясовані, і стимул, що запускає послідовність подій, названих пологами, не ідентифіковано. Найважливішим висновком є те, що сигнал про готовність плода до народження виходить від нього самого. Викид кортизолу плодом може викликати екскрецію із сечею речовини, що активує фосфоліпазу. Накопичення цієї сполуки в амніотичній рідині в досить високій концентрації може індукувати синтез простагландинів. Останні й активують міометрій. Припинення дії прогестерону робить свій внесок: збільшується кількість контактів із малим електричним опором між сусідніми клітинами міометрія, що забезпечує можливість координованих скорочень. Безсумнівна і роль окситоцину в цьому процесі, оскільки доведено, що до моменту пологів підвищується кількість рецепторів окситоцину на клітинах міометрія.

При вагітності в крові зростає концентрація й інших гормонів, особливо тироксину та кортизолу, причому їх концентрація прогресивно збільшується аж до пологів. Одночасно під дією естрогенів прискорюється синтез специфічних глобулінів, що переносять зазначені гормони, причому саме накопичення цих білків у крові визначає підвищення концентрації гормонів. Що стосується тиреоїдних гормонів, то зростання їх концентрації зумовлене підвищенням активності щитоподібної залози. Причиною активації може бути секреція ТТГ плацентою. Концентрація вільних тиреоїдних гормонів залишається тією самою, що й до вагітності, але рівень вільного кортизолу через знижену швидкість його елімінації дещо підвищується. Чи мають ці зміни фізіологічне значення для збереження та завершення вагітності – невідомо.

Наприкінці вагітності помітно зростає екскреція альдостерону із сечею. Це може бути компенсаторною реакцією на втрату натрію, викликану прогестероном.

Пролактин бере участь у процесах росту і секреторній активності молочних залоз, але початок відділення молока пов'язаний із нейроендокринним рефлексом, що йде від тактильних рецепторів грудного соска при годуванні дитини.

Інсулін і пролактин мають дуже схожу дію на молочні залози, оскільки пролактин істотно прискорює утилізацію глюкози й вторинно стимулює різні синтетичні процеси в молочній залозі, зокрема утворення жирів із вуглеводів. Секреція молока потребує синтезу жиру та білка клітинами молочної залози, які за своїми біохімічними особливостями нагадують жирові клітини, що синтезують жири для запасання, а також екзокринні клітини підшлункової залози, які синтезують великі кількості білків-попередників травних ферментів.

Пролактин людини – поліпептид із молекулярною масою близько 23 000 Да. У циркулюючій крові він перебуває в мономерній формі або у формі полімерів із різною біологічною активністю. Кількісне співвідношення цих форм змінюється при різних фізіологічних станах. За своєю структурою пролактин має високий ступінь схожості з гормоном росту і плацентарним лактогеном, можливо, через їх спільне еволюційне походження. Біологічний період напівжиття пролактину – близько 15–20 хв. Про спосіб виведення його з організму й досі відомо небагато.

Пролактин секретується лактотропними клітинами передньої частки гіпофіза. Його секрецію гіпоталамусом контролює складна система, в якій переважає інгібування (внаслідок перерізання ніжки гіпофіза секреція пролактину збільшується). Дофамін – найважливіша ендогенна сполука, яка інгібує секрецію пролактину, котра, можливо, ідентична так званому пролактинінгібуючому фактору (PIF). Адреналін, норадреналін, ацетилхолін, соматостатин і простагландини не мають такого сильного впливу на секрецію пролактину.

Тиреоліберин (TRH) стимулює секрецію пролактину, але не є фізіологічним тригерним фактором. Іншими ендогенними стимуляторами секреції пролактину є γ -аміномасляна кислота (GABA), серотонін і мелатонін.

На секрецію пролактину впливає також рівень естрогенів. Високі рівні естрогенів стимулюють секрецію пролактину за допомогою інгібування синтезу дофаміну, а низькі їх рівні, ймовірно, інгібують секрецію пролактину за допомогою збільшення чутливості гіпофіза до дофаміну.

Основною фізіологічною функцією пролактину є запуск і підтримка процесу лактації.

Під час вагітності секреція пролактину постійно зростає внаслідок прискореного синтезу естрогенів у фетоплацентарній системі. Естрогени й пролактин готують молочну залозу до лактації, впливаючи на процес диференціації альвеол і проток.

Рівень пролактину підвищений в амніотичній рідині та оболонках плода. Можливо, пролактин відіграє важливу роль у формуванні легеневої тканини ембріона. Новонароджені мають доволі високий рівень пролактину, який знижується кілька перших місяців життя, поки не досягне рівня, характерного для дитячого віку.

Якщо жінка не годує груддю, рівень пролактину після пологів приходить в норму протягом 4 тиж. У годуючих жінок рівень пролактину знижується повільніше, оскільки годування стимулює його секрецію.

Лактація, що почалася, для свого продовження потребує не лише адекватного споживання організмом їжі й води, але, мабуть, і багатьох гормонів. Після гіпофізектомії лактація припиняється: у процесі беруть участь гормони щитоподібної залози і надниркових залоз, а також гіпофізарний гормон росту.

У годуючих матерів відновлення менструацій і овуляції затримується. Протизаплідний ефект лактації пов'язаний із високим рівнем пролактину, який, однак, прогресивно знижується в міру того, як підгодовування зменшує періоди годування дитини груддю. Однак нерідко овуляції можуть відновитися ще під час лактації, і, незважаючи на подальше годування грудьми, жінка може завагітніти.

Альфа-фетопротеїн (АФП) є специфічним фетальним α -глобуліном. Спочатку АФП виробляється жовтим тілом. Починаючи з тринадцятого тижня вагітності, коли його рівень досягає максимуму в сироватці крові плода (3 мг/мл), він починає синтезуватися печінкою плода, а його рівень поступово знижується до 0,08 мг/мл до моменту пологів.

Під час фізіологічної вагітності рівень АФП в амніотичній рідині знижується, а в материнській сироватці, навпаки, зростає. Збільшення рівня АФП вище норми завжди є показником наявності серйозних порушень.

Можливість визначати дефекти незарощення нервової трубки плода (розщеплення хребта, аненцефалія) на базі підвищеного рівня АФП в амніотичній рідині, отриманій при відходженні навколоплідних вод на 15–20 міс, була показана у 1970 р. Потім підвищений рівень АФП в амніотичній рідині почали пов'язувати з наявністю інших аномалій розвитку плода.

Діагностика вроджених аномалій за рівнем АФП у материнській сироватці (МС АФП) ґрунтується на тих же принципах. Оскільки фізіологічний рівень АФП залежить від терміну вагітності, результати аналізу МС АФП найчастіше оцінюють щодо середнього значення рівня АФП, характерного для цього терміну. Підвищення рівня МС АФП у 2,5 і більше разів вище норми спостерігається при серйозних патологічних станах, загрозовому викидні або загибелі плода.

Зниження рівня АФП порівняно з рівнем при вагітності, що нормально розвивається, може свідчити про ризик народження дитини з трисомією за 21-ю хромосою. Однак, оскільки рівень АФП при патологічній вагітності (при трисомії) становить лише 0,7 від його рівня при фізіологічній вагітності, рекомендується аналіз АФП комбінувати з визначенням інших незалежних маркерів, наприклад, ХГЛ або його субодиниць, вільного естріолу, SP1 тощо.

Таким чином, фізіологічний перебіг вагітності залежить від адекватного гормонального забезпечення.

ТЕМА 2. БАР'ЄРНІ МЕТОДИ ТА СПЕРМІЦИДНІ ПРЕПАРАТИ

Захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), значно поширені у всіх країнах світу, і останніми роками відзначається тенденція до їх зростання. До контрацептивних методів, що оберігають від ЗПСШ, належать бар'єрні методи (немедикаментозні та медикаментозні) і сперміцидні препарати.

Немедикаментозні бар'єрні засоби – чоловічі та жіночі презервативи, вагінальні діафрагми, цервікальні ковпачки є механічним бар'єром для поширення сперматозоїдів. Чоловічі та жіночі презервативи є засобами одноразового використання. Жіночий презерватив являє собою циліндр, один кінець якого закритий і містить фіксує кільце. Відкритий кінець має кільце, яке розташовується в ділянці вульви і вводиться до початку статевого акту. Протипоказаннями до застосування є ендоцервіцит, ерозія шийки матки, алергія до полімерів та сперміцидів, рецидивуючі запальні процеси придатків матки, кольпіт, розрив промежини або шийки матки. Найбільш оптимальним при випадкових статевих зв'язках є поєднання механічного та сперміцидного препаратів.

Медикаментозні бар'єрні засоби – контрацептивні губки, тампони, вагінальні свічки, креми, що містять сперміцидний засіб. Подібно до діафрагми та шийкового ковпачку, вони вводяться в піхву завчасно до статевого акту. Дія препарату розвивається негайно і триває протягом 24 год. У цей період не потрібно міняти тампон навіть при повторних статевих актах. Виймати тампон можна не раніше, ніж через 2 год після останнього статевого акту і не пізніше 24 год після його встановлення.

Сперміцидні препарати. Бензалконію хлорид у вигляді таблеток і вагінальних свічок вводиться не пізніше, ніж за 5 хв до статевого акту, тривалість дії 3–4 год. Крем вагінальний вводиться до статевого акту в положенні лежачи за допомогою аплікатора-дозатора; дія препарату триває протягом 10 год. Він є одночасно сперміцидом і антисептиком, не впливає на нормальну мікрофлору піхви і гормональний цикл. Будь-якого шкідливого впливу на перебіг вагітності виявлено не було. Активна речовина препарату не виділяється з грудним молоком, тому дозволяється використовувати його під час лактації. Усі зрошення піхви або обмивання водою з милом протипоказані, оскільки мило руйнує активну субстанцію препарату. При використанні препарату зовнішній туалет статевих органів можливий тільки чистою водою або за допомогою пінного препарату, що не містить мила і не сполучається з місцевими протизаплідними засобами бензалконію хлориду. У період використання препаратів бензалконію хлориду, у тому числі тампона, не рекомендується приймати ванни, купатися у водоймах. Будь-який лікарський засіб, введений інтравагінально, може інактивувати препарат.

Ноноксинол-9 у вигляді вагінальних свічок вводиться в піхву за 10 хв до статевого акту для рівномірного поширення препарату. Він також надає протимікробну, протигрибкову, противірусну та протипаразитарну дію відносно ряду збудників ЗПСШ. При повторному статевому акті потрібне введення нової свічки.

ТЕМА 3. ВНУТРІШНЬОМАТКОВІ ЗАСОБИ

Науковий прогрес дозволив рекомендувати в практику охорони здоров'я два найбільш ефективних методи контрацепції: внутрішньоматкові засоби і гормональні контрацептивні засоби, індекс Перля яких менше 1.

Застосування різних внутрішньоматкових засобів почалося ще у стародавньому світі, коли араби, помістивши гладенький камінь в матку верблюдиці, попередили настання вагітності. У стародавньому Китаї та Японії в матку вводили кульки зі срібла. Історія сучасної внутрішньоматкової контрацепції починається в ХХ ст., коли у 1909 р. німецький гінеколог R. Richter запропонував вводити в порожнину матки з метою контрацепції 2–3 шовкові нитки, скручені в кільце. У 1930 р. E. Graofenberg вивіз це кільце, ввівши в нього дріт із срібла та міді.

У 60-ті роки завдяки застосуванню в медичній практиці інертної та гнучкої пластмаси були створені поліетиленові внутрішньоматкові засоби типу петлі Lippes (1965 р.), введення якої через провідник не вимагало розширення каналу шийки матки. У 70-х роках були створені ВМЗ з міддю, у 80-ті – медикаментозні, з прогестероном, з виділенням 65 мкг гормону на добу. У 90-ті роки була створена внутрішньоматкова система з виділенням 20 мкг левоноргестрелу на добу (Мірена). Відновлення фертильності відбувається зазвичай через 3–6 міс після видалення внутрішньоматкового засобу.

Форми ВМЗ найрізноманітніші: «петля», «парасолька», «7», «Т», у вигляді кільця, спіралі та ін. Матеріали, використовувані для виготовлення ВМЗ, також різноманітні; в основному застосовують срібло, мідь і пластмасу.

ВМЗ, що містять мідь, є найбільш популярним типом внутрішньоматкових контрацептивів. Найбільш широко застосовуються такі ВМЗ, як Cu-380-Slimlin, Multiload, Nova T, Copper-T 200 і 380A, петля Ліппса, T Cu-380Ag, ВМЗ, що містять прогестин, та ін.

Контрацептивна властивість ВМЗ ґрунтується на їх можливому впливі на яйцеклітину, міграцію сперматозоїдів, процеси запліднення або імплантації та безпосередньо на матку. Донині не встановлено точного механізму дії внутрішньоматкових контрацептивів. Вважають, що ВМЗ діють на матку, викликаючи зміну її скорочувальної активності, збільшення кількості макрофагів і розвиток асептичного запального процесу, зміну активності ферментативної системи ендометрія, а також прискорення перистальтики маткових труб тощо. Під впливом зазначених процесів можливе порушення міграції сперматозоїдів, прискорення їх потрапляння в порожнину матки і загибель заплідненої яйцеклітини. Крім того, є теорія абортивної дії внутрішньоматкових контрацептивів. Останнім часом усе більше авторів схиляються до думки про те, що первинна контрацептивна дія ВМЗ полягає у здатності порушення імплантації.

Підсумовуючи приблизні механізми дії внутрішньоматкових контрацептивів, можна визначити, що ВМЗ в основному впливають на:

- сперматозоїди – гальмують міграцію сперматозоїдів з піхви до фаллопієвої труби;

- запліднену яйцеклітину – прискорюють перехід заплідненої яйцеклітини через фаллопієві труби та її потрапляння в матку;

- фертилізацію – гальмують процес запліднення яйцеклітини;

- імплантацію – викликають лізис (загибель) бластоцисти та/або перешкоджають імплантації, внаслідок розвитку місцевих запальних процесів (у вигляді реакцій на чужорідне тіло); абортивний вплив ВМЗ здійснюється шляхом механічного відторгнення імплантованої бластоцисти від ендометрія; збільшується утворення місцевих простагландинів; гальмуються імплантації; порушуються проліферативно-секреторні процеси в ендометрії (характерно для ВМЗ, які містять прогестерон, таким чином порушуючи імплантацію);

- ендометрій – викликають зменшення активності карбоангідрази і, можливо, лужної фосфатази, що пояснюється конкуруючою реакцією між міддю і цинком: мідь гальмує поглинання естрогенних гормонів ендоміоцитами і внутрішньоклітинні реакції естрогену на ендометрій; ВМЗ, що містять прогестерон або левоноргестрел, призводять до атрофії ендометрія при їх тривалому застосуванні.

Важливими умовами ефективності внутрішньоматкової контрацепції є вік жінки, кількість вагітностей та пологів в анамнезі. Частота настання вагітності при застосуванні ВМЗ залежить від безлічі факторів (медичних, організаційних тощо). Ефективність методу визначається легкістю введення засобу, а також клінічним досвідом лікаря, який проводить процедуру введення ВМЗ, своєчасним виявленням пацієнткою експульсії ВМС і доступністю відповідної медичної допомоги. Частота настання вагітності зменшується при застосуванні ВМЗ:

- що містять мідь, прегестерон або інший прөгестин;

- що мають велику поверхневу площу;

- що характеризуються найменшою частотою експульсії;

- що вводяться повністю до дна матки;

- часткова або повна експульсія яких виявляється своєчасно.

Найбільш часті ускладнення, пов'язані із застосуванням ВМЗ

1. Кров'янисті виділення, кровотеча та анемія.

Видалення ВМЗ з приводу кровотеч або кров'янистих виділень протягом першого року застосування внутрішньоматкової контрацепції становить 5–15 % усіх випадків видалення ВМЗ. Можуть спостерігатися кровотечі більш тривалі, стійкі, міжменструальні та анемізація. У цих випадках крім запального захворювання органів порожнини малого таза

слід виключити часткову експульсію ВМЗ, аномальні маткові кровотечі, рак або поліп шийки матки або ендометрія, ациклічні передменопаузальні кровотечі, міому матки та посткоїтальні кров'янисті виділення. Якщо кровотечі пов'язані із застосуванням ВМЗ, слід видалити його.

У всіх випадках можливого розвитку залізодефіцитної анемії при наявності ВМЗ рекомендується додаткове обстеження з приводу анемії та призначення гемостимулюючої терапії.

2. Біль.

Оцінюючи біль внизу живота при наявності ВМЗ, необхідно виключити можливість позаматкової вагітності, а також експульсію ВМЗ. Розвиток кровотечі є раннім попереджувальним симптомом, який може вказувати на запальні (інфекційні) ускладнення.

3. Експульсія ВМЗ: часткова або повна.

Приблизно у 2–8 % випадків спостерігається мимовільна експульсія ВМЗ протягом першого року застосування. До ознак експульсії ВМЗ можна віднести незвичайні вагінальні виділення, болі внизу живота, міжменструальні кровотечі, кров'янисті виділення після статевих зносин, диспареунію (у чоловіка або в жінки), подовження вусиків ВМЗ, відчуття ВМЗ у піхві або у ділянці зовнішнього зіву шийки матки. Експульсія ВМЗ може стати причиною болів або подразнення в ділянці статевого члена.

Якщо експульсія ВМЗ залишається непоміченою, першими ознаками, які вказують на те, що щось не так, можуть бути затримка менструації, ознаки вагітності або неможливість пальпації вусиків ВМЗ самою пацієнткою.

До об'єктивних ознак експульсії належать: наявність ВМЗ у цервікальному каналі або в піхві, подовження вусиків ВМЗ (при частковій експульсії), неможливість візуалізації вусиків ВМЗ (при повній експульсії ВМЗ), неможливість виявлення ВМЗ при використанні різних методів зондування порожнини матки, а також при ультразвуковому або рентгенологічному дослідженні органів порожнини таза та живота. У випадках часткової експульсії ВМЗ потрібно витягувати. ВМЗ можна заново вводити безпосередньо після видалення або під час наступної менструації в разі відсутності запального процесу або вагітності. При повній експульсії ВМЗ можливе введення нового внутрішньоматкового контрацептиву. Часто є результативним застосування ВМЗ іншого розміру або форми. Експульсія ВМЗ, що містять прогестини, спостерігається рідко порівняно з ВМЗ інших типів.

4. «Втрата» вусиків ВМЗ та інші подібні проблеми.

Пацієнтки можуть мати скарги на неможливість пальпування або на поступове вкорочення вусиків ВМЗ, а також на те, що вусики викликають подразнення статевого члена партнера. Причинами вказаних скарг можуть бути: експульсія ВМЗ, перехід ВМЗ в черевну порожнину.

У ряді випадків вусики ВМЗ можуть бути просто втягнуті в порожнину матки. При всіх вказаних вище скаргах для виключення цих двох ускладнень слід визначити положення вусиків ВМЗ. Якщо є можливість, рекомендується проведення ультразвукового дослідження. У багатьох випадках при об'єктивному обстеженні виявляється, що положення ниток відповідає нормі. Не можна залишити поза увагою той факт, що неспроможність пальпування вусиків ВМЗ сталося через невміння самої пацієнтки, і тому після діагностики нормального положення вусиків пацієнтку слід навчити правильному пальпуванню вусиків ВМЗ. Іноді обстеження цервікального каналу вузькими щипцями (наприклад, щипцями-алігаторами) дозволяє лікареві швидко виявити вусики ВМЗ. У будь-яких випадках до продовження обстеження треба виключити наявність вагітності.

Якщо вусики ВМЗ повністю знаходяться в порожнині матки, зазвичай бажано видалення цієї ВМЗ і введення нового внутрішньоматкового контрацептиву того ж або іншого типу.

Приблизно 1/3 випадків настання вагітності за наявності ВМЗ пов'язана з діагностуванням часткової або повної експульсії ВМЗ. Однак слід зазначити, що вагітність може настати й за наявності ВМЗ в порожнині матки. Коли вагітність настає на фоні застосування ВМЗ, бажано видалити внутрішньоматковий контрацептив.

Вірогідність розвитку мимовільного аборту при видаленні ВМЗ відповідає 25 %, тим часом як за наявності ВМЗ на місці ризик мимовільного аборту зростає до 50 %.

5. Рідкісне поєднання запальних процесів і вагітності з наявністю ВМЗ є одним з найбільш серйозних ускладнень.

При вагітності запальні (інфекційні) захворювання мають нетиповий перебіг: з підвищенням температури, розвитком міалгій, головного болю, нудоти або блювання. Слід пам'ятати, що вагітність на фоні ВМЗ часто буває позаматковою. При застосуванні ВМЗ маткові вагітності попереджаються більш ефективно, ніж позаматкові.

6. Перфорація матки, імплантація (введення) ВМЗ в стінку матки і перфорація шийки матки.

Частота перфорації матки при введенні ВМЗ становить від 0,04 до 1,2 % і значною мірою залежить від типу та форми ВМЗ, техніки введення, положення, анатомічних особливостей матки, а також від досвідченості лікаря.

Перфорація матки характеризується появою болів при введенні ВМЗ, поступовим зникненням ниток протягом декількох тижнів після введення ВМЗ, кровотечею після введення. У більшості випадків при перфорації матки відсутні болі або маткові кровотечі, що ускладнює діагностику. До об'єктивних даних перфорації матки належать відсутність вусиків ВМЗ у цервікальному каналі, неможливість видалення ВМЗ з порожнини матки

в разі виявлення її вусиків, виявлення зміщеної ВМЗ при ультразвуковому дослідженні. Перфорація шийки матки в більшості випадків розвивається в результаті експульсії ВМЗ, внаслідок чого при гінекологічному обстеженні за допомогою дзеркал часто виявляється ВМЗ в одному зі склепінь піхви.

У разі імплантування ВМЗ в стінку матки ВМЗ видаляється звичайними методами. Якщо ВМЗ знаходиться поза маткою, а вагітність виключена, то видалення ВМЗ проводиться лапароскопічним методом.

7. Запальні захворювання органів малого таза.

Запальні процеси, які є найбільш серйозним ускладненням при застосуванні ВМЗ, часто є наслідком інфекцій, що передаються статевим шляхом.

За наявності ВМЗ не бажано проводити лікування запальних захворювань органів малого таза, оскільки при цьому контрольне спостереження залишається неадекватним і процес часто набуває хронічного характеру.

Якщо під час застосування ВМЗ запальні захворювання розвиваються в жінок, які планують мати в майбутньому дітей, бажано рекомендувати їм користуватися іншими засобами контрацепції. При лікуванні запальних захворювань органів малого таза у жінок з ВМЗ необхідне видалення засобу та проведення антибіотикотерапії.

ТЕМА 4. ГОРМОНАЛЬНІ КОНТРАЦЕПТИВИ

Стероїдні контрацептиви з'явилися у 60-ті роки, і нині ними користуються понад 100 млн жінок у всьому світі. За минулі роки сталася велика кількість важливих змін у складі та застосуванні цих препаратів, що найбільше помітно стосовно комбінованих оральних контрацептивів (КОК). Так, вміст гормонів у комбінованих препаратах зменшився, на ринку з'явилися багатофазні форми, введені різні прогестагени. Крім того, більш ретельно підходять до відбору жінок, яким рекомендують стероїдну контрацепцію для регуляції дітородної функції, і краще організовують подальше спостереження за ними. До подібної контрацепції в молодому віці нині вдаються частіше. Пероральні та ін'єкційні препарати прогестагенів застосовуються головним чином у країнах, що розвиваються. Чисті прогестагени іноді призначають жінкам, яким протипоказані КОК.

Повідомлення, що пов'язують КОК з венозними та артеріальними тромботичними ускладненнями, прозвучали незабаром після того, як ці продукти з'явилися на ринку. Більшість жінок, що користуються контрацептивами, є здоровими людьми, тому важкі побічні реакції, нехай і нечасті, призводять до негативного ставлення до них жінок, які вживають ці контрацептиви, лікарів, що їх призначають, і негативно впливають на громадськість. Крім того, жінок, що використовують стероїдні контрацептиви, в усьому світі дуже багато, а це означає, що навіть помірне підвищення ризику здатне позначитися на більшій кількості людей.

Поява засобів гормональної контрацепції принесла світову славу речовинам, що регулюють репродуктивні функції людини. Спочатку "контрацептивними гормонами" вважали тільки естрогени та прогестагени, тепер же цей термін об'єднує ще й простагландини та деякі нейропептиди, оскільки вони можуть порушувати фертильність у людини.

Науковий підхід у репродуктивній ендокринології у жінок починається у першому десятилітті ХХ ст., коли L. Haberlandt (1912) вперше описав застосування екстракту з яєчників вагітних тварин як засіб для штучного безпліддя, який він назвав "гормональною стерилізацією". Основу для сучасних уявлень в галузі оваріальних стероїдів заклали Alien і Doisy (1923), які чітко показали, що яєчник виробляє дві різні речовини: перша відповідає за ріст і збереження функцій статевих органів, друга – за розвиток секреторних змін ендометрія і збереження вагітності. Майже одночасно в декількох хімічних лабораторіях Європи і США були виділені та синтезовані три основні види естрогену людини – естрадіол, естрон та естріол. У 1929 р. вдалося виділити естріол та естрон із сечі вагітних жінок, проте найбільш важливий – естрадіол – був виділений лише в 1935 р.

У 1934 р. Butenandt першим зумів виділити речовину, що відзначається прогестиновою активністю, а Slotta точно розшифрував формулу прогестерону. За методикою повного синтезу прогестерону Butenandt і його

група у 1935 р. були удостоєні Нобелівської премії. У 1940 і 1941 рр. у США було зроблено два фундаментальні відкриття у фізіології: Makepeace і співавт. встановили, що ін'єкція прогестерону самкам кроликів інгібує овуляцію, а Sturgis застосував естрогени для лікування дисменореї, показавши, що ці стероїди також діють шляхом інгібування овуляції.

У 1939 р. Inhoffen в Німеччині розробив формулу естрогену, що зберігає властивості при пероральному прийомі, – етинілестрадіолу. У 1951 р. Djerrassi і Rosenkranz отримали 19-нортестостерон (норетинодрон), який у 2 рази активніший за природний прогестерон і практично не має андрогенної активності.

Минуло кілька років, і в 1960 р. Комісія харчових і лікарських засобів США дозволила випуск і клінічне застосування першого гормонального орального контрацептиву (ОК) – "Еновід-10". Одна таблетка містила наймовірно високі за сучасними мірками дози гормонів: 150 мкг местранолу і 10 мг норетинодрелу ацетату.

Однак у 1967 р. Британський комітет з безпеки лікарських засобів зареєстрував уже більше 1000 випадків розвитку тромбоемболій. До 1970 р. було остаточно встановлено, що ризик розвитку тромбоемболічних ускладнень у пацієток, які застосовують ОК, у 2–3 рази вищий, ніж у жінок в популяції. Ризик цих ускладнень пов'язаний як із дозою, так і з типом застосовуваного естрогену: при використанні местранолу цей ризик у кілька разів вищий, ніж при застосуванні етинілестрадіолу.

З цього часу почалася історія розвитку комбінованих контрацептивних засобів, яка може бути поділена на 4 етапи. На першому етапі були створені так звані препарати 1-го покоління з високим вмістом гормонів.

Препарати 1-го покоління. Комбіновані протизаплідні таблетки 1-го покоління характеризувалися низьким індексом Перла, високим вмістом гормонів (препарати Еновід та Інфекундин), а також нерідко появою небезпечних для життя ускладнень, таких як тромбоемболії. Розвиток тромбозів і тромбоемболії пов'язувався з високим вмістом естрогенів. Це пояснюється тим, що естрогени, залежно від величини дози, збільшують концентрацію та активність I, II, VII, X і XII факторів згортання крові. Разом з тим, вони знижують рівень антитромбіну III. Естрогени також стимулюють синтез ангіотензиногену, з цим може бути пов'язане підвищення артеріального тиску. Серед інших серйозних побічних дій слід зазначити також затримку рідини, набряки, нудоту, виникнення почуття напруги молочних залоз. Метою вдосконалення комбінованих оральних контрацептивних препаратів на першому етапі було максимальне зниження розвитку цих найбільш серйозних ускладнень.

Препарати 2-го покоління. Препарати 2-го покоління (або препарати з низьким вмістом естрогенів) містили гестаген у тій же кількості, але вміст естрогену в них, починаючи з 1960 р. і донині, зменшився в 5 разів і становить 30–35 мкг/день. У результаті цього в 4 рази зменшився ризик

виникнення тромбозів. Слід зазначити, що в курців тромбогенний ефект естрогенів посилюється внаслідок підвищеного виділення тромбоксану. Тому паління, особливо в жінок старших 35-річного віку, є протипоказанням до прийому будь-якого контрацептивного препарату.

Розрізняють дві основні групи гестагенів, що використовуються в пероральних контрацептивних препаратах: естри (наприклад, норетинандрол, норетнидром, діацетат етинодіолу) і гонани (наприклад, левоноргестрел, дезогестрел, норгестимат і гестаген). Найважливішими побічними діями гестагенів є такі: зменшення толерантності глюкози (що має особливе значення при використанні цих препаратів у хворих на цукровий діабет), підвищення артеріального тиску, підвищення маси тіла, небажані зміни в складі ліпідів, посилення росту волосся та депресія. Виникнення деяких із цих побічних явищ пояснюється також андрогенною та мінералкортикоідною дією прогестинів.

Хоча побічні явища, викликані естрогенами, у препаратів 2-го покоління стали менш частими, менш вираженими і, як правило, зворотними, було визнано доцільним подальше вдосконалення оральних гормональних контрацептивів з метою ще більшого зниження властивих їм побічних дій. Удосконалення відбувалося у двох напрямках. Перше – це створення препаратів третього покоління, що містять естрогени та гестагени в ще меншій кількості, друге – це їх впровадження в практику

Препарати 3-го покоління. Серед препаратів 3-го покоління до першої групи належать контрацептиви, що містять левоноргестрел (ЛНГ). Він у мінімальній ефективній дозі був включений до складу фазових контрацептивних препаратів, розроблених уперше у США на початку 80-х років, з метою найбільшою мірою наблизити складову цих препаратів до рівня гормонів під час фізіологічного менструального циклу. Ця лінія розроблення препаратів досягла найбільшого розвитку зі створенням двофазних і трифазних оральних контрацептивів. Ці препарати, що містять найменшу дозу левоноргестрелу, не чинять дії на артеріальний тиск і толерантність до глюкози, не викликають змін у спектрі ліпідів. Можливо їх застосування в лікувальних цілях при звичайних вугрях.

До другої групи належать препарати, що містять гестагени нового типу, синтезовані з метою зменшення властивих цим гормонам побічних дій. Їх випробування проводилися в Швейцарії, Голландії та США. Ці препарати отримали назву гестагенів третього покоління, на відміну від левоноргестрелу, якому властива відносно велика кількість побічних дій.

Левоноргестрел був першим прогестином, створеним повністю синтетичним шляхом. Він, на відміну від так званих прогормонів, не потребує для прояву своєї дії додаткових метаболічних перетворень. Біологічна доступність левоноргестрелу становить 100 %. Порівняно з гестагенами 3-го покоління левоноргестрел забезпечує сильніший андрогенний, мінерал-

кортикоїдний і глюкокортикоїдний ефекти. Проте ці дії у разі використання низьких доз левоноргестрелу у складі фазових контрацептивних препаратів клінічного значення не мають. Левоноргестрел, однак, порівняно з гестагенами 3-го покоління чинить негативний вплив на ліпідний спектр крові. Незважаючи на те, що левоноргестрел може викликати зміни ліпідів, застосування комбінованих гормональних контрацептивних препаратів певною мірою сприяє попередженню розвитку атеросклерозу. Препарати, що містять левоноргестрел, забезпечують відмінний лікувальний ефект при маткових кровотечах.

Норгестимат є новим гестагенним препаратом 3-го покоління. У кишечнику і печінці він швидко й повністю перетворюється на левоноргестрел і його похідні. Порівняно з левоноргестрелом норгестимат має слабше виражену гестагенну дію, у зв'язку з чим менш значним є його вплив на ліпідний спектр.

До препаратів 3-го покоління належить і дезогестрел, який так само, як і норгестимат, є прогормоном. У печінці та шлунково-кишковому тракці дезогестрел швидко й повністю перетворюється на активне похідне – 3-кето-дезогестрел. Біологічна доступність дезогестрелу становить 76 %. Перевагою оральних гормональних контрацептивів, що містять дезогестрел, є слабо виражена андрогенність і, ймовірно, відсутність здатності змінювати толерантність глюкози. До недоліків цих препаратів належить значна частота суб'єктивних побічних явищ і слабкий контроль менструального циклу. Відповідно до рекомендацій Міжнародної Федерації допомоги сім'ям, ці контрацептиви вважаються препаратами вибору для молодих жінок.

Гестагенним препаратом третього покоління є гестоден, що містить активний гестаген. Його біодоступність становить майже 100 %. Він є найбільш ефективним серед наявних на сьогодні похідних прогестинів. Кількість гормонів у контрацептивних препаратах, що містять цей гестаген, найнижча.

Гестоден завдяки гальмуванню ферментативної системи цитохром Р450 подовжує розпад естрогенів. Препарат має невелику естрогенну "перевагу". Комбіновані оральні контрацептиви, що містять гестоден, майже не впливають на ліпідний спектр.

Андрогенний і глюкокортикоїдний ефекти в цих препаратів виражені також незначною мірою. Величина індексу Перла досягає середніх показників, вплив подібних препаратів на маткові кровотечі найбільше виражений серед всіх оральних контрацептивів.

Препарати 4-го покоління. Нині в усьому світі існує тенденція до створення саме таких препаратів. До них відноситься, наприклад, Тримінулет фірми Whyeth-Ayers (США). Результати клінічних спостережень свідчать про сприятливі властивості цього препарату.

Історія розвитку контрацепції показує, що оральні протизаплідні гормональні препарати, створені протягом останніх 4 десятиліть, дозволили відмовитися від більшості інших засобів і методів попередження

вагітності. Сьогодні в усьому світі оральні контрацептивні препарати вживають більше 150 млн жінок. Змінився склад цих препаратів, за рекомендаціями ВООЗ, які були опубліковані ще в 60-ті роки, вміст естрогену в них не повинен перевищувати 0,075 мг.

Зі створенням гормональних протизаплідних препаратів гінекологи отримали у своє розпорядження контрацептивний засіб, що забезпечує 100 % попередження вагітності. Якщо ж говорити про вибір серед цих препаратів, то, насамперед, слід призначати той із них, який містить мінімальну ефективну дозу як естрогену, так і прогестерону.

Показання до застосування

Згідно з критеріями ВООЗ (1996), метод контрацепції із застосуванням гормональних препаратів рекомендований жінкам:

- будь-якого віку і з будь-якою кількістю вагітностей в анамнезі, які бажають обмежити свою репродуктивну функцію;
- які страждають від ряду захворювань (залізодефіцитна анемія, фіброзно-кістозна мастопатія, ендометріоз, порушення менструального циклу, акне тощо);
- у постабортному періоді як метод контрацепції (після абортів у першому та другому триместрах і після септичного аборту);
- з ускладненим репродуктивним анамнезом;
- у післяпологовому періоді, через 21 день після пологів при відсутності грудного вигодовування;
- з прееклампсією та діабетом вагітних в анамнезі;
- після неускладнених хірургічних втручань, що не вимагають іммобілізації;
- з регулярним менструальним циклом, а також пацієнткам з меноррагіями;
- які страждають на запальні захворювання органів малого таза або мають ризик розвитку подібних захворювань;
- інфікованим ВІЛ чи туберкульозом;
- з ектопічною вагітністю в анамнезі;
- за наявності післяпологової інфекції або ерозії шийки матки.

Класифікація

Гормональні контрацептиви поділяють залежно від складу та методи їх застосування:

- Комбіновані естроген-гестагенні оральні контрацептиви (КОК) можуть мати різний склад і співвідношення компонентів (від 1:50 до 1: 3), а також режим прийому (однофазні, двофазні, трифазні). Застосовуються зазвичай починаючи з 1-го дня циклу протягом 21 дня з 7-денною перервою. Індекс Перля дорівнює 0,05–0,5.

- Міні-пілі містять мінімальну концентрацію чистого прогестагену в 1 таблетці. Прийом починається з 1-го дня циклу і продовжується в безперервному режимі. Індекс Перля дорівнює 0,3–5,0.

- Посткоїтальні препарати містять великі дози естрогенів (50 мкг етинілестрадіолу) або гестагенів (750 мкг левоноргестрелу). Ці препарати вживають у межах 72 год після незахищеного статевого акту, через 12 год прийом повторюється. Препарати ефективні тільки в тому випадку, якщо вони прийняті не пізніше 72 год після статевого акту. Індекс Перля дорівнює 1–4.

- Пролонговані препарати містять депо прогестагену (150 мг медроксипрогестерону або 200 мг норетистерону енантату). Ін'єкції препаратів роблять з інтервалом у 8–12 тиж. Індекс Перля дорівнює 0,5–1,5. Підшкірні імплантати являють собою пластикові капсули, що містять левоноргестрел.

- Внутрішньоматкові контрацептивні засоби, що містять депо прогестагену (левоноргестрел), із щоденним виділенням 20 мкг препарату.

- Вагінальні кільця – засоби, що містять чисті прогестагени або комбіновані естроген-гестагенні препарати.

Дуже важливим для правильного індивідуального підбору гормональних контрацептивів є адекватна орієнтація лікаря в протипоказаннях, ускладненнях та побічних ефектах різноманітних контрацептивних засобів. Відповідно до класифікації, запропонованої Міжнародною медичною консультативною групою експертів ІМАР, гормональні контрацептиви поділяються:

1. За дозою естрогену:

- низькодозовані (вміст ЕЕ <35мкг);

- високодозовані (вміст ЕЕ > 35мкг).

2. За складом:

- а) комбіновані ОК:

- монофазні;

- секвенційні (циклічні);

- багатофазні (двофазні та трифазні);

- б) чисті прогестагени (міні-пілі, депо-препарати, капсули, вагінальні кільця).

Комбіновані оральні контрацептиви

На сьогодні більшістю досліджень встановлено, що при зниженні дози етинілестрадіолу в ОК до 20–30 мкг частота ускладнень різко знижується, і показники здоров'я практично не відрізняються від середніх показників у популяції. До кінця 90-х рр. у всьому світі більше 90% жінок, які застосовують комбіновані оральні контрацептиви (КОК), використовують саме препарати із вмістом етинілестрадіолу 20–35 мкг (логест, діане-35, мерсилон, марвелон, новінет, регулон, фемоден, силест). Таким чином, сучасні КОК поділяються переважно за прогестагеновим компонентом:

- 1-е покоління: норетинодрел, етинодіолу ацетат;

- 2-е покоління: норетистерон, норгестрел, левоноргестрел (мікрогінон, ригевідон, триквілар, трирегол тощо);

- 3-є покоління: гестоден (містять фемоден, логест); дезогестрел (містять марвелон, мерсилон, новінет, регулон); норгестимат (містить силест).

З'явилися повідомлення про нові прогестини: дісногест має хороші контрацептивні властивості та мінімальні побічні ефекти; дроспіренон за своїми фармакодинамічними властивостями найбільш близький до натурального прогестерону. Високоєфективним є ципротерону ацетат – унікальний прогестаген з антиандрогенним ефектом, що широко застосовується при гіперандрогенії (входить до складу діане-35).

Комбіновані препарати вживають протягом 21 доби з тижневою перервою між циклами. Монофазні контрацептиви містять постійну дозу естрогенного та гестагенного компонентів у кожній таблетці та розрізняються за дозою та типом естрогенів і прогестагенів. Препарати останнього покоління містять мінімальні дози етинілестрадіолу (20–30 мкг) і прогестагенів (75–150 мкг). Однофазні препарати рекомендуються здоровим жінкам, а також пацієнткам з порушеннями менструального циклу, фіброзно-кістозною мастопатією, передменструальним синдромом, гіперпластичними процесами ендометрія.

При вираженій гіперандрогенії призначають препарат із ципротерону ацетатом (діане-35). Численні клінічні дослідження показали, що через кілька місяців прийому діане-35 у більшості жінок, що страждають на акне, спостерігаються хороші результати, які проявляються в зникненні вугрів і себореї, у 87 % жінок при цьому поліпшувалася якість життя (підвищились впевненість у собі і привабливість, полегшилися контакти із людьми та соціальна адаптація). Ці позитивні ефекти пов'язані з оптимальним поєднанням етинілестрадіолу з ципротерону ацетатом. Наявність у ципротерону ацетату вираженої гестагенної дії і присутність у складі препарату естрогенного компонента етинілестрадіолу забезпечує надійне запобігання небажаній вагітності внаслідок пригнічення овуляції, збільшення в'язкості слизу шийки матки і запобігання підготовки ендометрія до прийому заплідненої яйцеклітини.

Підвищене утворення андрогенів або посилення їх активності є головними причинами виникнення акне у 20–30 % молодих жінок, що призводить до погіршення їх самовідчуття, впевненості в собі, ускладнює контакти у важливий період становлення, в особистому та суспільному житті. Лікувальна дія ципротерону ацетату проявляється в загасненні вугрової висипки, попередженні утворення нових вугрів, зменшенні надмірного саловиділення на волосистій частині голови, шкірі обличчя. На відміну від антибіотиків, при тривалому використанні діане-35 не змінюється резистентність бактерій, що викликають акне.

Наявний клінічний досвід показує, що у випадках акне та себореї середньої тяжкості лікувальний ефект діане-35 стає очевидним після 3–4 циклів лікування. Повний терапевтичний успіх у цілому спостерігається через 6–9 циклів. У важких випадках – при гірсутизмі та синдромі полікістозних яєчників – показано лікування протягом 9–12 міс і більше. Для зниження кількості рецидивів до мінімуму доцільно рекомендувати продовження

терапії діане-35 протягом декількох циклів після повної регресії симптоматики.

Дезогестрел, що входить до складу регулону і новінету, має найбільш високий індекс селективності серед гестагенів, що забезпечує найменший вплив на системний метаболізм, внаслідок чого препарат має мінімум побічних ефектів. Препарати регулон і новінет підходять практично всім здоровим жінкам, що бажають оберігатися від небажаної вагітності настільки тривало, наскільки це необхідно. Завдяки слабкому зв'язку дезогестрелу з глобуліном, що зв'язує статеві стероїди, при його прийомі забезпечується зниження рівня тестостерону в крові, що надає опосередкований антианδροгенний ефект. При застосуванні регулону і новінету спостерігається хороший косметичний ефект на акне вже за 2-4 цикли застосування. Препарати, що містять дезогестрел, рекомендовані також для профілактики фіброзно-кістозної мастопатії та терапії її дифузної форми.

Вагінальні контрацептивні кільця (КК), в стрижень яких додані різні естроген-гестагенні комбінації, використовують рідко порівняно з оральними контрацептивами. Ці препарати застосовують протягом 21 дня з тижневим інтервалом. За даними Wiesberg, побічним ефектом серед жінок, що застосовували КК, які містять етинілестрадіол і норетинадрону ацетат, при першому введенні кільця у 27 % випадків була нудота, у 10 % – блювання. Деякого зменшення нудоти вдалося домогтися попереднім зануренням кільця у воду напередодні використання. Дослідниками було зроблено припущення, що побічна дія в перші дні після введення кільця пов'язана з накопиченням етинілестрадіолу на поверхні кільця при тривалому зберіганні. Частота побічних ефектів знижувалася при застосуванні КК більше 2–3 міс. Є повідомлення про випробування КК, що містять 3-кето-дезогестрел і сперміцид ноноксинолу-9, а також про швидке надходження на фармацевтичний ринок нових КК, ефективність і безпека яких, порівнюється з ОК.

Трифазні КОК містять три різні концентрації стероїдів, які імітують секрецію естрогенів і прогестагенів при нормальному менструальному циклі. Сумарний вміст гормонів у цих препаратах трохи нижчий порівняно з монофазними, тому вони можуть бути рекомендовані молодим жінкам після родів, при посткастраційному синдромі, при лікуванні альгодисменореї. Виявлено терапевтичний ефект триреголу при лікуванні ектопії шийки матки. З цієї метою трирегол застосовують за звичайною контрацептивною схемою не менше 6 міс. Такі препарати не рекомендуються пацієнткам з ендометріозом, фіброзно-кістозною мастопатією, гіперпластичними процесами ендометрію.

Механізм контрацептивної дії КОК

Вплив усіх гормональних контрацептивів здійснюється поєднанням прямого і непрямого впливу на всі ланки репродуктивної системи. Основна дія КОК полягає в блокаді овуляції, гальмуванні синтезу ФСГ і ЛГ гіпофізом (запобігання дозрівання фолікула) і виключенні овуляторного піку ЛГ.

Безпосередній результат впливу КОК на цервікальний слиз зумовлений впливом прогестагенового компонента КОК на його в'язкість, що забезпечує непрхідність для сперматозоїдів. Вплив на ендометрій виражається у зниженні сприйнятливості ендометрія до імплантації бластоцисти. При оральному прийомі гормони всмоктуються у верхній частині тонкого кишечника і через порталну систему потрапляють у печінку, де утворюються метаболіти гормонів, переважно сульфати та глюкуроніди (ефект первинного проходження). Незв'язані стероїди потрапляють у загальний кровообіг, і вони мають біологічну активність. Кон'юговані стероїди знову потрапляють у кишечник разом із жовчю. До 40 % етинілестрадіолу проходить через печінку і повертається у кишечник. Кишкові бактерії відокремлюють сульфатні та глюкуронові групи від етинілестрадіолу, і відбувається повторне всмоктування активного гормону. Кон'юговані прогестагени, повторно надходячи у кишечник, залишаються біологічно неактивними.

Медикаменти, які пригнічують бактеріальну флору кишечника (антибіотики широкого спектра дії), можуть знизити кількість активного етинілестрадіолу і призвести до зниження ефективності КОК. При захворюваннях кишечника зв'язування етинілестрадіолу в стінці кишечника знижується і збільшується біологічна активність КОК. З іншого боку, діарея або блювання скорочують біологічну активність гормонів внаслідок механічного виділення.

Чисті прогестагени

Міні-пілі. Відомо, що прогестагени блокують овуляцію у великих дозах, однак мікродози прогестагену забезпечують ефективну контрацепцію у більшості жінок без пригнічення овуляції. Основним правилом прийому низькодозованих оральних контрацептивів, що містять тільки прогестаген (міні-пілі), є обов'язкове дотримання режиму прийому таблеток в один і той же час кожен день без перерви (у вечірні години), навіть при появі кров'янистих виділень. Слід пам'ятати, що максимум ефекту досягається через 3–4 год після прийому, він триває протягом 16–19 год і майже зникає через 24 год. Найбільш часто в препаратах використовуються норетистерон (0,35 мг/доб – мікронор, 0,6 мг/доб – мілігінон), левоноргестрел (30 мкг/доб – мікролют), норгестрел (75 мкг/доб – овретт), дезогестрел (75 мкг/доб), етинодіолу діацетат (0,5 мг – фемулен, континуїн), лінестренол (0,5 мг/доб – екслютон).

При цьому відомо, що прогестагени надають переважну дію на овуляцію в таких добових дозах: норетистерон – 0,5 мг, норгестимат – 0,1 мг, левоноргестрел – 0,1 мг, дезогестрел – 50 мкг, гестоден – 40 мкг. Ця величина значно відрізняється від дози прогестагену, необхідної для секреторної трансформації ендометрія – в овуляторному менструальному циклі: дигестерон – 10–20 мг, медроксипрогестерону ацетат – 5–10 мг, ципротерону ацетат – 1–2 мг, норетистерону ацетат – 0,7–1,0 мг, левоноргестрел – 125 мкг, гестоден – 75 мкг, норгестрел і дезогестрел – по 150 мкг.

Міні-пілі порівняно з КОК мають більш низьку ефективність (індекс Перля становить 0,3–0,5), проте вони є препаратами вибору в період лактації, у жінок з протипоказаннями до прийому естрогенів і в жінок, старших 40 років. Міні-пілі поєднують високу ефективність з відсутністю побічних ефектів і викликають мінімальні зміни в метаболічних процесах.

Міні-пілі переважно показані жінкам:

- з побічними ефектами або протипоказаннями до застосування КОК;
- після 40 років (у цій групі індекс Перля становить 0,3) і старшим 35 років з факторами ризику (паління);
- які страждають на діабет і ожиріння;
- з гіпертензією (як на тлі прийому КОК, так і без нього);
- які страждають на мігрень (як на тлі прийому КОК, так і без нього);
- жінкам у періоді лактації.

Прийом препаратів у жінок з лактацією забезпечує надійну контрацепцію; крім того, лактаційна аменорея запобігає будь-яким потенційним порушенням менструального циклу. Доза прогестерону настільки мала, що його кількість у грудному молоці незначна: щоб дитина отримала дозу прогестагену, рівну одній таблетці, дитина повинна отримувати грудне молоко протягом трьох років за умови, що мати вживає препарат щодня. Оптимальним терміном призначення міні-пілі є 12 тиж після пологів, коли тримісячний новонароджений вже здатний метаболізувати препарат, що потрапив до нього з молоком матері.

Перед початком прийому міні-пілі, як і при призначенні будь-яких інших гормональних контрацептивів, слід виключити вагітність як маткову, так і позаматкову.

Протипоказання до застосування контрацептивів, що містять тільки гестагени:

- будь-який серйозний стан, який може ускладнюватись прийомом стероїдних гормонів (судинні захворювання, наприклад цереброваскулярні порушення);
- будь-які серйозні побічні ефекти оральних контрацептивів, якщо точно не відомо, що вони пов'язані з естрогенами (тобто аденома печінки);
- перенесена нещодавно трофобластична хвороба, навіть коли ХГ не визначається в крові та сечі;
- аномальні маткові кровотечі, оскільки при прийомі препаратів зростає ймовірність порушення менструального циклу (дисменореї); перед призначенням препаратів слід провести ретельне обстеження для з'ясування причини маткової кровотечі;
- позаматкова вагітність в анамнезі або високий ризик розвитку позаматкової вагітності, оскільки є дані про збільшення частоти розвитку позаматкової вагітності на фоні прийому міні-пілі;
- наявність функціональних кіст яєчників, оскільки їх формування вважається характерним для препаратів цієї групи.

Ін'єкційна контрацепція

Основними засобами, що застосовуються нині, є ін'єкційні прогестагени тривалої дії – медроксипрогестерону ацетат (ДМПА) і норетистерону енантат (НЕТ-ЕН). Як і всі чисті прогестагени ДМПА і НЕТ-ЕН запобігають овуляції, а також чинять пригнічувальну дію на цервікальний слиз та ендометрій.

Норетистерат енантат (НЕТ-ЕН) є ін'єкційним прогестагеном, схваленим для використання як контрацептив більше ніж у 70 країнах.

Контрацептивна дія норетистерату здійснюється на різних рівнях системи гіпоталамус–гіпофіз–яєчники–матка–маткові труби.

Норетистерону енантат являє собою складний ефір з довгим ланцюгом норетистерону в масляному розчині і вводиться внутрішньом'язово. Ефір проникає в тканини і повільно всмоктується в кров'яне русло, піддаючись гідролізу в печінці з виділенням норетистерону. Розчин перед введенням нагрівають до кімнатної температури. Одна ін'єкція НЕТ-ЕН забезпечує контрацепцію протягом 8 тиж, індекс Перля становить 1,5. Відновлення овуляції відбувається через 2,5 міс. НЕТ-ЕН рідко (порівняно з ДМПА) викликає кровотечу та аменорею, а також такі побічні ефекти, як збільшення маси тіла, метеоризм, запаморочення, нервозність, дратівливість. Норетистерон (похідне 19-норстероїдів) має слабку андрогенну та естрогенну активність.

Після введення препарату вміст норетистерону в крові швидко зростає і приблизно через тиждень досягає пікового рівня – 12–17 нг/мл. Ця концентрація препарату визначається в плазмі протягом 3 тиж з подальшим поступовим зниженням. На рівні норетистерону 4 нг/мл і вище відбувається пригнічення гонадотропної функції гіпофіза, що веде до гальмування овуляції і настання тимчасової стерильності.

Крім того, контрацептивний ефект доповнюється прогестагенною дією НЕТ-ЕН на ендометрій, під впливом якого відбуваються морфологічні та біохімічні зміни в ендометрії, несприятливі для імплантації, а також уповільнюється перистальтика маткових труб і проходження по них яйцеклітини.

Відсутність циклічних змін цервікального слизу, властивих нормальному менструальному циклу, робить її більш в'язкою, що значно погіршує процес пенетрації сперматозоїдів.

Таким чином, механізм контрацептивної дії норетистерату складається з цілого ряду компонентів, пов'язаних з впливом як на центральну, так і на периферичну ланки репродуктивної системи. Контрацептивна ефективність препарату багато в чому залежить від використовуваних схем введення.

Ефективність ін'єкційних препаратів багато в чому залежить від часу першої ін'єкції, суворого дотримання схеми введення препарату, а також від методики введення. Перша ін'єкція НЕТ-ЕН проводиться протягом

перших 7 днів менструального циклу, що виключає можливість введення гормонального засобу на ранньому терміні вагітності. Обережність, дотримувана при ін'єкціях, забезпечує повне поглинання всієї дози препарату, що відбувається з оптимальною швидкістю і тому має максимальну ефективність. При застосуванні препарату нагрівання ампул до температури тіла зменшує в'язкість розчину і полегшує повне введення препарату шприцом. Крім того, при введенні будь-яких ін'єкційних препаратів, ін'єкцію слід проводити в м'язову тканину, оскільки при попаданні препарату в жирову клітковину, всмоктування його значно уповільнюється.

Депо-Провера (ДМПА). Концепція контрацептивів тривалого терміну дії продовжує привертати увагу багатьох учених в усьому світі. На цей час найбільш вивченим, поширеним і таким, що добре зарекомендував себе, ін'єкційним препаратом, є Депо-Провера. За оцінками фахівців, в останнє десятиліття використання ДМПА і його популярність значно зросли в усьому світі.

Депо-Провера являє собою водну суспензію з активним інгредієнтом – медроксипрогестерону ацетатом – 150 мг. Медроксипрогестерону ацетат – прогестаген, похідне 17 α -оксипрогестерону, не має андрогенної та естрогенної активності, при тривалому використанні викликає регресію та атрофію залозистого епітелію.

З метою контрацепції ДМПА вводять 1 раз на 90 днів у дозі 150 мг внутрішньом'язово. Перша ін'єкція проводиться протягом перших 7 днів менструального циклу.

Після внутрішньом'язового введення ДМПА в дозі 150 мг максимальний рівень його в плазмі крові спостерігається через 12–14 днів і коливається в межах від 1,5 до 3 нг/мл з подальшим поступовим зниженням рівня ДМПА до 1 нг/мл. Настільки низька концентрація препарату в крові зберігається протягом 2–3 міс. Після цього спостерігається поступове зниження рівня ДМПА, що досягає значень 0,2 нг/мл до 6-го місяця застосування.

Концентрація ДМПА в крові залежить від наступного:

- рівня адсорбції мікрокристалів з депо, розташованого глибоко в сідничному м'язі;
- ступеня зв'язування з білками при потраплянні в кровотік;
- рівня метаболізму в печінці, а також виведення водорозчинних метаболітів із сечею.

Препарат характеризується антиестрогенною та антиандрогенною активністю.

Після падіння рівня ДМПА в плазмі нижче 0,5 нг/мл концентрація естрадіолу зростає до значень преовуляторної фази. У подальшому, через 7–9 міс після ін'єкції, рівень ДМПА в крові знижується нижче 0,1 нг/мл, і циклічна овуляторна функція яєчників відновлюється.

Таким чином, затримка овуляції пов'язана з тривалим виведенням ДМПА і зберігається доти, поки концентрація ДМПА в плазмі не падає до дуже низького рівня.

У 1995 р. медичні експерти ВООЗ розробили новий підхід до класифікації прийнятності різних методів контрацепції на основі зіставлення ризику та переваг їх використання для здоров'я жінок. Відповідно до останніх рекомендацій ВООЗ Депо-Провера (Клас 1) може застосовуватися без обмежень у таких випадках:

- паління;
 - ожиріння;
 - прееклампсія в анамнезі,
 - вік старше 16 років;
 - післяпологовий період (через 6 тиж після пологів);
 - наявність доброякісних новоутворень у молочних залозах;
 - ектопія/ектропіон шийки матки;
 - міома матки;
 - рак ендометрія або яєчників;
 - запальні захворювання органів малого таза;
 - трофобластичні захворювання;
 - тромбоемболічні захворювання;
 - вади клапанів серця;
 - гіпертонія – від легкої (А/Т менш 160/110) до середнього ступеня (А/Т менш 180/110 мм рт. ст.);
 - захворювання жовчного міхура;
 - неактивна форма гепатиту;
 - залізодефіцитна анемія;
 - епілепсія;
 - туберкульоз;
 - цукровий діабет в анамнезі;
 - важка форма дисменореї;
 - ендометріоз;
 - доброякісні пухлини яєчників, включаючи кісти.
- Депо-Провера (Клас 2) може бути використаний за умови суворого лікарського нагляду (переваги переважають над ризиком) у таких випадках:
- інсулін-незалежний діабет без судинних ускладнень;
 - виявлена гіперліпідемія;
 - наявність важких головних болів, включаючи мігрень з проявом фокальних неврологічних порушень;
 - нерегулярний менструальний цикл;
 - цервікальна інтраепітеліальна неоплазія;
 - рак або передраковий стан шийки матки;
 - цироз печінки в легкій формі;

- важка форма гіпертонії (А/Д більше 180/110 та/або із серцево-судинним захворюванням);

- вік старше 16 років.

Депо-Провера (Клас 3) не рекомендується використовувати, за винятком тих випадків, коли інші методи контрацепції недоступні (ризик переважає перевагу):

- важка форма цукрового діабету з неврологічними і судинними порушеннями,

- інсульт або церебральні порушення в анамнезі;

- мігрень з проявом фокальних неврологічних порушень;

- рак молочних залоз в анамнезі;

- вірусний гепатит в активній формі;

- цироз печінки важкої форми;

- пухлини печінки (злоякісні або доброякісні).

Застосування Депо-Провера (Клас 4) протипоказано:

- вагітним жінкам;

- при кровотечі зі статевих шляхів неясного генезу;

- при раку молочної залози (наявним на той час).

При внутрішньом'язовому введенні ДМПА запобігає вагітності, головним чином пригнічуючи овуляцію.

На сьогодні доведено високу ефективність ДМПА як контрацептивного засобу. Частота вагітностей при застосуванні ДМПА залишається низькою, як правило, не більше однієї вагітності на 1100 жінок протягом одного року застосування.

Таким чином, ДМПА є одним із найбільш високоефективних контрацептивних препаратів, ефективність якого порівнянна з такою при попередженні вагітності з використанням хірургічної стерилізації. Однак, на відміну від контрацепції ДМПА, при якій овуляція відновлюється через 1–2 роки, хірургічна стерилізація є незворотним методом контрацепції.

Враховуючи те, що ДМПА – гестагенний контрацептив, застосування його може супроводжуватися появою кров'янистих виділень (різної інтенсивності), що виникають, як правило, протягом перших місяців застосування і мають тенденцію до зменшення при подальшому застосуванні препарату.

Частота розвитку аменореї при застосуванні ДМПА варіабельна і становить від 8 до 72 %. Вірогідність розвитку аменореї підвищується при збільшенні тривалості застосування препарату, що пов'язано з особливостями зміни ендометрія – припинення в ньому циклічних процесів.

Індивідуальні відмінності також можуть вплинути на характер менструальних кровотеч. Помічено, що серед повних жінок частіше спостерігається тенденція до виникнення аменореї, ніж у худорлявих. Такі відмінності поки що не мають пояснення. Деякі з них можна пояснити регіональними відмінностями у харчуванні та індивідуальною чутливістю

організму. Слід зазначити, що багато жінок, що використовують ДМПА, вважають аменорею бажаним результатом, у той час як інші розглядають її як несприятливе побічне явище.

До відносно рідкісних побічних реакцій належать: збільшення маси тіла, зниження лібідо, набряки. Є поодинокі повідомлення про те, що в процесі застосування препарату можуть виникнути лише незначні епізоди підвищення артеріального тиску внаслідок змін з боку ренін-ангіотензинової системи. Такий ефект можливий у жінок зі зниженим порогом чутливості секреції реніну, що зумовлює зміну рівня ангіотензину, підвищення якого призводить до артеріальної гіпертензії. Таким чином, підвищення артеріального тиску може розвинути лише в жінок, які мають обтяжений анамнез і спадкову схильність.

Слід зазначити, що перелічені побічні ефекти не впливають на загальний стан жінок і не знижують прийнятності препарату. Виникнення і зникнення побічних реакцій у перші 3 міс контрацепції підтверджує концепцію про існування адаптаційного періоду, після закінчення якого прийнятність гормонального засобу суттєво підвищується.

Дослідження, спрямовані на вдосконалення ін'єкційних контрацептивів, привели до розробки та впровадження в практику щомісячних ін'єкційних контрацептивів (перлутал, мезигіна, циклофен тощо). Ці препарати тривалого застосування позбавлені побічних ефектів, тому що містять тільки гестагени (наприклад, норетиндрон в мікросферах, що вводиться в/м в дозі 65 або 100 мг раз на 3 міс). Серед побічних ефектів відзначають незначні виділення у 40 % циклів, найчастіше в перші місяці застосування методу.

ТЕМА 5. ПОСТКОЇТАЛЬНА КОНТРАЦЕПЦІЯ

Сексуальні стосунки, особливо ранні, часто відбуваються без контрацептивного захисту. Це стосується більшості соціальних груп у багатьох країнах світу, незалежно від освітнього рівня. Посткоїтальна контрацепція повинна застосовуватися при згвалтуваннях, у випадках порушення техніки використання бар'єрних (пошкодження презервативу) або гормональних контрацептивів (пропуск прийому чергової таблетки більше 24 год). Посткоїтальна контрацепція є надзвичайним заходом і не повинна застосовуватися замість звичайної контрацепції.

На сьогодні популярним є режим, при якому відразу після незахищеного статевого акту вживають 2 пігулки по 50 мкг етинілестрадіолу та по 250 мкг левоноргестрелу, потім ще 2 пігулки через 12 год. Рекомендується прийом пігулок не пізніше 72 год після статевого акту, в такому випадку індекс Перля становить 1–4, залежно від фази менструального циклу. Метод отримав найменування на честь канадського вченого Юзпе (метод розроблений у 1977 р. Yuzpe і Lancee).

Прогестагени – китайські "канікулярні" пігулки – містять норетистерон, що вживаються жінкою в кількості 5 мг на день протягом 2 тиж. У країнах Східної та Західної Європи, Латинської Америки, в Росії, США з метою екстреної контрацепції застосовують пігулки чистого левоноргестрелу в дозі 750 мкг. В Україні цей препарат відомий під назвою "постинор". Схема застосування: 1 пігулка в межах 72 год після незахищеного статевого акту, і ще 1 пігулка через 12 год після першої. Компанія "Гедеон Ріхтер", що виробляє цей препарат, рекомендує їх застосування тільки у виняткових випадках, що обговорювалися вище.

Проведене ВООЗ подвійне сліпе рандомізоване дослідження, що включало 1998 спостережень, показало більш високу ефективність застосування чистого левоноргестрелу (98,9 %) порівняно з методом Юзпе (96,7%), а також кращу переносимість, оскільки рідко з'являються такі побічні ефекти, як нудота, блювання, запаморочення.

Використання ВМЗ, що містять мідь, є ефективним посткоїтальним протизаплідним засобом за умови введення ВМЗ протягом 5 днів після незахищеного статевого акту.

ТЕМА 6. ЧОЛОВІЧА КОНТРАЦЕПЦІЯ

Останнім часом інтерес до чоловічої контрацепції значно зріс. Стає очевидним, що чоловік повинен ділити з жінкою не тільки переваги, але й усі ризики, пов'язані з плануванням сім'ї. Розподіл відповідальності за запобігання небажаній вагітності між чоловіком і жінкою може сприяти підвищенню ефективності будь-якого використовуваного методу контрацепції.

Засіб чоловічої контрацепції повинен відповідати таким вимогам:

- бути не менш ефективними, ніж відповідні засоби для жінок;
- бути прийнятними для обох партнерів;
- діяти швидко;
- не давати побічних ефектів (і, зокрема, не впливати на вигляд чоловіка та лібідо);
- не впливати на потомство;
- не викликати незворотного порушення фертильності;
- бути легкодоступними і недорогими.

Існуючі методи належать до останньої групи. Останніми роками основна робота спрямована на пошук засобів, що впливають на розвиток і дозрівання зародкових клітин.

Можливості високоєфективної та зворотної контрацепції мають сьогодні лише жіночі методи запобігання вагітності. Для чоловіків методом вибору як і раніше залишаються такі малонадійні способи, як періодичне утримання, презерватив, перерваний статевий акт, а також вазектомія.

Історія розвитку чоловічої контрацепції

Людство використовує чоловічу контрацепцію з давніх часів. Давньогрецькі історики згадують про використання презервативу легендарним Міносом, царем Криту, який жив за 3000 років до нашої ери. Згідно з легендою, не зацікавлений у народженні незаконнонароджених спадкоємців і для приховування своїх подружніх зрад, Мінос почав використовувати козячі сечові міхури і ввів їх до регулярного застосування. Використання презервативів у Давньому Єгипті відносять до часів XIX Династії (1350–1200 рр. до н. е.). Згадки про це знаходимо в стародавніх літописах і знайдених малюнках. Можливо, попередники презервативів у ті часи мали не тільки сексуальне, але й ритуальне (релігійне) призначення. У всякому разі, вони також служили предметом прикраси для чоловіків і являли собою невеликі ковпачки з кишок або сечових міхурів тварин, прикрашених дорогоцінними каміннями, які після смерті поміщали в поховання разом із померлим чоловіком. Згідно з іншими джерелами, перший презерватив був шкіряним і носив його не хто інший, як фараон Тутанхамон.

В античному Римі прототипи презервативів використовувалися як для контрацепції, захисту від захворювань, так і для прикраси. Порівняно

з Єгиптом, у Римі вони застосовувалися більш широко. Відомо, що римські легіонери використовували для виготовлення презервативів шкіру та слизові убитих ворожих воїнів. А полководці Стародавнього Риму стежили за заготівлею та видачею солдатам на час тривалих походів висушених кишок домашньої худоби для використання їх як презервативів.

Новий поштовх до ще більш широкого використання презервативів стався в середні XV ст. у часи великих морських відкриттів. Незабаром після прибуття Колумба зі своїм екіпажем з Вест-Індії в Барселоні з'явилася таємнича хвороба – сифіліс, яка поширювалася моряками та солдатами. До кінця XV ст. сифілісом уже були охоплені Франція, Німеччина, Швейцарія, Англія і Шотландія.

Експедиція Васко де Гама «доставила» сифіліс в Індію в 1498 р., звідки хвороба дійшла до Китаю. До XVI ст. сифіліс став найпоширенішою хворобою у світі.

Одним із перших в епоху Відродження в Європі, хто вжив заходів щодо захисту від цієї хвороби, був італійський лікар і анатом Габріель Фаллопіо (Фалопіус). Він радив використовувати при статевому контакті лляний мішечок, промочений антисептичним розчином із трав і неорганічних солей. На його думку, це повинно було захищати чоловіків і жінок від венеричних захворювань.

У XVIII ст. придворний лікар граф Кондом, який служив при дворі Карла II, став пропагувати презерватив, зроблений із баранячих кишок, як засіб захисту від вагітності. Надалі чоловічі презервативи були названі його ім'ям («condom»). До кінця XVIII ст. виробництво презервативів вже було поставлено на потік. Переломним в історії презервативів виявився 1843 р., коли був відкритий процес вулканізації гуми і стало можливим виробляти в масовому масштабі ефективні та дешеві кондоми.

Інтерес до презервативів знову помітно виріс у кінці 80-х років минулого сторіччя з появою ВІЛ-інфекції. З'явилися презервативи з новими якостями: міцні, дуже міцні, тонкі, надтонкі, рельєфні, гладкі, імпрегновані сперміцидами. На початку 90-х років освоєно технологію і виробництво так званих пластикових презервативів, виконаних з поліуретану, які відрізняються від латексних меншою собівартістю і більшою стійкістю до різних факторів зовнішнього середовища.

Чоловіча гормональна контрацепція

Останніми роками обговорюється можливість більш широкої участі чоловіків у плануванні сім'ї. Крім використання презервативів, періодичного утримання і методу перерваного статевого акту передбачається, що найближчим часом буде застосовуватися і чоловіча гормональна контрацепція (ЧГК).

Основні принципи використання гормональної чоловічої контрацепції такі:

- пригнічення синтезу ЛГ і ФСГ;
- елімінація внутрішньотестикулярного тестостерону;
- запровадження тестостерону для підтримання андрогенних ефектів.

Тестостерон

Як правило, у всіх запропонованих проєктах з використання гормональної контрацепції у чоловіків мова йде про застосування тестостерону, який сприяє значному зниженню рівня гонадотропінів (ФСГ і ЛГ), зменшує вміст ендogenous тестостерону і приводить до зворотного припинення сперматогенезу. Після припинення введення тестостерону сперматогенез відновлюється до вихідних параметрів в середньому через 4–6 міс. У проведених клінічних випробуваннях майже в 70 % випадків настає азооспермія, у решти чоловіків кількість сперматозоїдів не перевищує 1×10^6 /мл, тим часом як нормальне число сперматозоїдів перевищує 20×10^6 /мл.

Дослідженнями ВООЗ виявлений феномен, що має значення для майбутніх розробок, – існуючі етнічні відмінності в чутливості сперматогенезу до інгібуючої дії тестостерону. Азооспермія розвивається всього у 2/3 осіб білої раси і у 90 % китайських добровольців. Цей феномен досі не має пояснень, але дозволяє сподіватися на більш швидке впровадження чоловічої контрацепції в Азії.

Ключовими факторами, що сприяють впровадженню та широкому застосуванню чоловічих гормональних протизаплідних засобів у майбутньому, є їх контрацептивна ефективність, прийнятність і безпека.

Протизаплідна ефективність

У проведених дослідженнях ВООЗ встановлено, що індекс Перля при азооспермії дорівнює 0,8. Водночас, незважаючи на те, що азооспермія є основною метою ЧГК, є дані, які свідчать про те, що зниження сперматогенезу до дуже низького рівня (менше 1 млн/мл) може також забезпечувати високу контрацептивну ефективність, порівняну з жіночими гормональними контрацептивами, і перевищує ефективність інших методів чоловічої контрацепції (перерваний статевий акт, презервативи). На жаль, сьогодні не можна передбачити, настане стійка азооспермія при використанні ЧГК чи ні. Немає достовірних відмінностей у показниках гонадотропінів у сироватці крові та рівня тестостерону між чоловіками, в яких виникла або не виникла азооспермія.

Деякі автори вважають, що чоловіки, у яких сперматогенез повністю не пригнічується, мають більш високу функціональну активність ферменту 5 α -редуктази, який сприяє перетворенню тестостерону в потужний метаболіт андрогенезу – дегідротестостерон (ДГА), і таким чином він підтримує сперматогенез. З огляду на це сьогодні, як і раніше, актуальні розробка та аргументація режимів, за допомогою яких досягається азооспермія.

Прийнятність

Готовність чоловіків використовувати гормональну контрацепцію залежить від ефективності, прийнятності та зручності методу. Зрозуміло, що ті методи, які є дорогими, незручними або які впливають на сексуальну функцію або загальне здоров'я, будуть застосовуватися вкрай рідко або не використовуватимуться взагалі.

Пропоновані схеми ЧГК передбачають часті ін'єкції тестостерону (кожні 1–2 тиж) чи використання імплантатів із заміною їх через кожні 4–6 міс. Крім того, згідно з результатами вже наявних досліджень, при надлишку тестостерону, що вводиться за допомогою внутрішньом'язових ін'єкцією, нерідко (у 21 % чоловіків) спостерігаються андрогеновані побічні ефекти (вугри, зміна настрою), у той час як при використанні імплантатів такі побічні ефекти спостерігаються значно рідше.

Безпека

Ефект впливу чоловічих гормональних протизаплідних засобів на передміхурову залозу і серцево-судинну систему є основним критерієм в оцінці безпеки ЧГК. Досі не виявлено впливу на передміхурову залозу при тривалій гормональній контрацепції (до 18 міс). Крім того, немає жодних свідчень щодо індукування доброякісних або злоякісних пухлин простати в чоловіків з гіпогонадією, які отримують терапію андрогенами.

При використанні тестостерону для внутрішньом'язових ін'єкцій було виявлено зменшення приблизно на 15 % вмісту ліпопротеїнів низької щільності, однак при використанні імплантатів така динаміка не відзначена. Водночас при використанні імплантатів значно рідше проявляються побічні ефекти, характерні для надфізіологічних дозувань андрогенів – не змінюється лібідо та не порушується сексуальна функція. Однак усе перелічене вище перебуває в стадії додаткового вивчення.

Комбіновані гормональні препарати

У зв'язку з необхідністю застосування досить великих концентрацій тестостерону для досягнення азооспермії і відповідно підвищення ефективності ЧГК останніми роками розробляються різні комбінації гормональних компонентів. Гормональна чоловіча контрацепція передбачає пригнічення секреції гонадотропінів. Для цієї мети можна використовувати агоністи ГнРГ. При тривалому їх введенні секреція ЛГ і ФСГ спочатку зростає, але через деякий час припиняється. На відміну від агоністів ГнРГ, антагоністи цього рилізінг-гормону вже відразу зворотно блокують рецептори ГнРГ, ефективно пригнічуючи секрецію ЛГ і ФСГ і тим самим сперматогенез.

Незважаючи на ефективність поєднання тестостерону з антагоністами гонадотропін-рилізінг гормонів, висока вартість такої контрацепції гальмує дослідження в цьому напрямку.

Вважають, що більш перспективно поєднання тестостерону та прогестину. Така комбінація дозволяє значно швидше досягати стійкого зниження рівнів сироваткових гонадотропінів і азооспермії. Іншими словами, пошук ідеального складу та режиму комбінації «тестостерон + прогестин», що відповідає основним вимогам ефективності, прийнятності та безпеки, є сьогодні найбільш пріоритетним у реалізації програм чоловічої гормональної контрацепції. Є дані про застосування як інгредієнтів левоноргестрелу, дезогестрелу, медроксипрогестерону ацетату.

Вважають, що щоденний прийом 0,5 мг левоноргестрелу в поєднанні із щотижневими ін'єкціями тестостерону енантату приводить до більш швидкого і більш вираженого пригнічення сперматогенезу, ніж одні тільки ін'єкції тестостерону.

Дуже швидкий ефект азооспермії отриманий при використанні ципротерону ацетату (ЦПТА), прогестину з вираженими антиандрогенними властивостями. Така висока активність ЦПТА зумовлена його вираженим селективним впливом на яєчка і дуже незначним впливом на функцію інших органів-мішеней. Проте слід визнати, що з огляду на перспективи довготривалого використання прогестинів їх вплив на організм чоловіка вимагає додаткового вивчення.

Шляхи введення препаратів

Дуже важливими при ЧГК є дозування і шляхи введення гормональних компонентів. Можливий пероральний шлях введення, ін'єкційний, а також за допомогою імплантатів (що більше відповідає принципу прийнятності).

Так, тестостерону ундеканоат або бусиклат – це складні ефіри, які повільно абсорбуються після внутрішньом'язових ін'єкцій і забезпечують необхідну концентрацію, знижуючи кількість сперматозоїдів протягом 2–3 міс.

Метилнортестостерон, більш сильний порівняно з тестостероном андроген, зменшує синтез ендогенних стероїдів. Як наслідок знижується концентрація 5 α -редукованого метаболіту тестостерону, що надалі дозволить уникнути стимулюючого впливу на передміхурову залозу.

У перспективі подальшого вивчення взаємодії ліганда/рецептора може привести до синтезу стероїду, що має вибірковий вплив на андроген-та прогестерончутливі рецептори в організмі чоловіка, забезпечуючи пригнічення дії гонадотропінів на рівні яєчок і підтримуючи діяльність андрогенів в інших органах і системах. Передбачається також, що ЧГК, заснована на комбінації тестостерону і прогестину, буде здійснюватися шляхом ін'єкцій препаратів тривалої дії.

ТЕМА 7. ХІРУРГІЧНА КОНТРАЦЕПЦІЯ

Закони та медичні норми, що належать до застосування хірургічної стерилізації (ХС), різноманітні. Вперше хірургічна контрацепція стала застосовуватися з метою поліпшення стану здоров'я жінок, а пізніше – з метою більш широких соціальних і контрацептивних міркувань. Майже в усіх країнах операції стерилізації виконуються за спеціальними медичними показаннями, до яких належать: розрив матки, кілька перенесених кесаревих розтинів і при інших протипоказаннях для вагітності (наприклад, серйозні серцево-судинні захворювання, наявність великої кількості пологів та серйозні гінекологічні ускладнення в анамнезі).

Враховуючи важливість добровільності та правильного вибору методу контрацепції особлива увага приділяється проведенню консультацій, оскільки рішення про проведення стерилізації повинне бути засноване на повному інформуванні, ретельному обмірковуванні і бажанні пацієнта більше не мати дітей. Подружня пара повинна усвідомити незворотність методу хірургічної стерилізації.

В жодній іншій сфері сімейного планування не є настільки важливим те, щоб рішення ґрунтувалося на ясній та повній інформації. Насамперед клієнтам потрібно сказати, що процедури ХС, як для чоловіків, так і для жінок, повинні розглядатися як незворотні та постійні. Парам, які бажають зберегти вибір мати дітей, потрібно порадити застосовувати інші методи планування сім'ї.

Переваги ХС: одноразове рішення забезпечує постійне природне та найбільш ефективно оберігання від вагітності.

Пацієнтам необхідно надати свободу вибору, прийняття та зміни свого рішення про хірургічну стерилізацію. Консультант повинен роз'яснити детально всі етапи операції хірургічної стерилізації та її можливі побічні явища та ускладнення. Необхідно підкреслити незворотність процедури і неможливість відновлення фертильності, а також вказати на той факт, що стерилізація не впливає на статеву функцію та здоров'я. У медичній картці пацієнта слід відзначити обраний метод ХС, а також зафіксувати всі ускладнення, які мали місце під час операції, проведене лікування та його результат.

Жіноча ХС являє собою безпечний метод хірургічної контрацепції. Більшість даних із країн, що розвиваються, вказують на те, що смертність при проведенні таких операцій становить приблизно 10 випадків смерті на 100 000 процедур.

Жіноча стерилізація є хірургічним блокуванням прохідності маткових труб з метою перешкоджання злиттю сперматозоїда з яйцеклітиною. Цього можна добитися шляхом лігування маткових труб, застосування спеціальних затискачів, кілець або електрокоагуляцією фаллопієвих труб.

При неможливості проведення мінілапаротомії вдаються до лапаротомічного методу хірургічної контрацепції (операційний розріз досягає

5 см). Операція проводиться під загальним наркозом, спінальною або епідуральною анестезією. Однак лапаротомічний підхід пов'язаний з більш тривалим післяопераційним періодом, загоєнням рани і більш частими ускладненнями як самої операції, так і анестезії.

Техніка стерилізації Юміді. Це один із низки комплексних методів стерилізації. Включає ін'єкцію адреналіну в фізіологічному розчині у підслизовий шар труби, що розділяє її м'язовий і слизовий шари. Потім слизову оболонку відсепаровують від м'язової трубки, і 5-сантиметровий сегмент труби видаляють, проксимальний кінець перев'язують і занурюють у брижі маткової труби, потім закривають кісетним швом і розташовують поряд із дистальним кінцем.

Техніка стерилізації Мадленер. За цією методикою, формують петлю фаллопієвої труби, частину якої руйнують біля основи і перев'язують ниткою, що не розсмоктується. Цим досягають повної оклюзії просвіту маткової труби. Кінцевий результат нагадує лапароскопічну установку силіконової кліпси. Через формування фістул у місці накладення лігатури цей метод часто давав збої, тому становить лише історичний інтерес.

Метод стерилізації Ірвінга. Метод Ірвінга був представлений як техніка лігування та розтину фаллопієвої труби під час кесаревого розтину в місці ампулярно-перешийкової сполуки. Проксимальна частина занурювалася у міометрій, а дистальна – всередину широкої зв'язки. Після пологів матка піддається інволюції, а занурені кінці стискаються і з часом облітеруються. Дана маніпуляція досить тривала, крововтрата при ній вища, однак імовірність реканалізації та вагітності в проксимальній частині культи виключена.

Метод стерилізації Паркланда: маткову трубу перев'язують у двох місцях з видаленням невеликої внутрішньої ділянки.

Метод стерилізації Помероя. Цей метод і всі його модифікації на сьогодні найчастіше використовують для стерилізації. Фаллопієву трубу захоплюють в середній частині, використовуючи затискач Беккока, після чого даний сегмент труби (близько 2 см завдовжки) перев'язують ниткою, що розсмоктується, але краще плоским кетгутом. Потім цю ділянку відсікають і відсилають у патологоанатомічну лабораторію на дослідження. Використання ниток, що розсмоктуються, дозволяє розділити проксимальний і дистальний сегменти труби, що знижує ризик реканалізації. Переваги цього методу: він простий, швидкий у виконанні та високоефективний. Його часто застосовують як при плановій, так і при післяпологовій стерилізації.

Ускладнення зазвичай виникають у менше ніж 1 % всіх випадків операцій. Найчастіше бувають ускладнення, пов'язані з анестезією, інфікуванням операційної рани, травматизацією сечового міхура, кишки, перфорацією матки при її елевачії і невдалому блокуванні прохідності маткових труб. Більшості із перелічених ускладнень можна запобігти шляхом ретельного обстеження і постійного спостереження за станом пацієнтки, застосу-

вання легкої седації під час анестезії, дотримання правил асептики та вдосконалення хірургічної техніки. Серйозність ускладнень часто можна звести до мінімуму шляхом їх раннього виявлення та інтенсивного лікування.

Лапароскопічний підхід використовується найчастіше при застосуванні фаллопійових кілець, а також спеціальних затискачів маткових труб або проведенні електрокоагуляції. При цьому можна вдатися як до моно-, так і до біпункційної техніки лапароскопії. Другий пункційний розріз використовується для маніпулятора та інструментів для закупорки маткових труб.

Техніка виконання операції

ДХС лапароскопічним методом можна проводити як під місцевим знеболенням, так і під загальним наркозом.

При застосуванні затискачів фаллопійових труб рекомендується їх накладання на перешийкову частину маткових труб на відстані 1–2 см від матки. Силастикові кільця розміщують на відстані 3 см від матки і виконують електрокоагуляцію в середньому відрізку труб, щоб уникнути пошкодження інших органів. Після завершення цього етапу операції слід переконатися у повному гемостазі; інсуфльований газ випускають, а пізніше лапароскоп витягують з черевної порожнини і зашивають шкірну рану.

Хоча ускладнення при лапароскопії трапляються рідше, ніж при мінілапаротомії, деякі з них призводять до вкрай серйозних наслідків. Ускладнення, пов'язані безпосередньо з анестезією, можуть бути обтяжені наслідками інсуфляції порожнини живота і положенням Тренделенбурга, особливо при загальному знеболюванні. Такі ускладнення, як, наприклад, пошкодження мезосальпінксу (брижів маткової труби) або маткової труби, можуть з'явитися після накладення фаллопійових кілець на маткові труби, що може викликати необхідність лапаротомії для контролю стану гемостазу. У деяких випадках застосовується накладення додаткового кільця на пошкоджену маткову трубу з метою повного гемостазу.

Лікування перфорації матки проводиться консервативним методом. Пошкодження судин, кишечника або інших органів перитонеальної порожнини можуть бути викликані маніпуляціями голкою Вереща або троакара. Для профілактики кровотечі з великих кровоносних судин необхідне застосування загального знеболювання. При електрокоагуляції можливі пошкодження кишки у вигляді опіків, кровотечі, перфорації і в подальшому – розвитку перитоніту. Частота лапароскопічних ускладнень значним чином залежить від кваліфікації хірурга.

Субвагінальний метод стерилізації є одним з методів стерилізації лапароскопічним способом. Операція починається кольпотомією. Виконується розріз слизової заднього склепіння піхви під контролем безпосередньої візуалізації (кольпотомія) або кульдоскопія (з використанням спеціального оптичного інструмента). У деяких країнах такий метод стерилізації вважається менш безпечним та ефективним способом, ніж мінілапаротомія або інші методи лапароскопічної ХС.

Більшість гістероскопічних методів стерилізації з використанням оклюзуючих препаратів все ще перебуває в стадії експерименту. Гістероскопія вважається дорогою операцією і вимагає спеціальної підготовки хірурга, при цьому показник ефективності залишає бажати кращого.

Гістеректомія (трансабдомінальна або трансвагінальна) пов'язана з великою ймовірністю розвитку серйозних ускладнень і наслідків, а також з високими показниками смертності і захворюваності, тому цю операцію не слід проводити в цілях контрацепції.

Чоловіча ХС

У чоловіків з метою стерилізації виконується вазектомія. Сім'явивідні протоки, розташовані по обидві сторони мошонки, фіксуються атравматичним інструментом або пальцями; операційну ділянку разом із перивазальною тканиною інфільтрують 1 % розчином лідокаїну. Розріз шкіри і м'язового шару виконують над сім'явивідною протокою, яку ізолюють, лігують і в більшості випадків перетинають через вказаний невеликий розріз. Після ізолювання і перетину протоки обидва її кінці фульгурують на глибину 1 см у кожному напрямку, вставивши у просвіт голчастий електрод або термокаутер.

Деякі хірурги після ізолювання лігують протоки неабсорбуючим або абсорбуючим матеріалом без його перетину. Те ж виконують і на іншій стороні. Слід вказати на те, що сперма накопичується в кінцевих частинах пересічених проток (з розвитком запальної гранульоми) після лігування частіше, ніж при інших методах вазектомії, що і є причиною частих випадків «контрацептивної невдачі».

Для більшої надійності рекомендується видалення невеликого сегмента сім'явивідної протоки (хоча це не вважається необхідним). Деякими авторами запропонований метод закриття пересічених сегментів фасцією. Нещодавно була запропонована модифікація вазектомії, яка здійснюється в перетині проток без перев'язування («вазектомія з відкритим кінцем сім'явивідної протоки») і каутеризації або електрокоагуляції їх абдомінальних кінців на глибину 1,5 см. Потім можна накласти також фасціальний шар для закриття пересічених сегментів vas deference. Ця модифікація дає можливість зменшення ймовірності розвитку застійного епідидиміту. При цьому важливо відзначити, що в разі необхідності виконання операції з відновлення прохідності сім'явивідних проток стає більш легким завданням, ніж після фульгування обох кінців пересічених сегментів протоки. Рани закривають абсорбуючим швом. Вазектомію можна виконати й через один шкірний розріз, який виконують по серединній лінії мошонки. У деяких випадках шкірну рану не зашивають. Пацієнта виписують з клініки вже через 15–30 хв після операції.

Ускладнення, пов'язані з кровотечею, можна звести до мінімуму при використанні ретельно виробленої хірургічної техніки і дотриманні пацієнтом післяопераційних рекомендацій. Слід уникати фізичного навантаження протягом 1–2 днів після операції. Розвитку гематоми можна запобігти, звертаючи особливу увагу на контроль гемостазу під час операції. Лікування невеликих інфільтратів та гематом проводиться консервативними методами, тим часом як при значних гематомах стає необхідним хірургічне втручання.

Профілактика запальних ускладнень полягає в ретельному дотриманні правил асептики, використанні стерильних інструментів і матеріалів, а також у відповідній підготовці та догляді за операційною ранюю. Лікування інфекційних ускладнень проводять за допомогою відповідної антибактеріальної терапії.

У деяких країнах застосовують так званий безкальпельний метод вазектомії. Цей метод полягає в тому, що для вивільнення сім'явивідних проток вдаються до пункції, а не до розрізу шкіри і м'язового шару мошонки скальпелем. Такий підхід значною мірою може зменшити ймовірність розвитку ускладнень вазектомії, особливо гематоми. Метод безкальпельної, безкровної вазектомії вперше був запропонований у 1974 р. у Китаї, де вазектомія безкальпельним способом була виконана у 8 млн чоловіків.

При виконанні цієї операції використовують два основні інструменти: після місцевого знеболювання відповідної ділянки мошонки спеціально сконструйований кільцеподібний затискач накладають на сім'явивідну протоку, не розкриваючи шкірний шар. Другий інструмент, що являє собою препарувальний затискач з гострим кінцем, використовують для пункції і виконання невеликого розрізу шкіри та стінки сім'явивідної протоки. Протоку ізолюють і проводять її оклюзію відповідним способом. Те ж виконують на протилежній стороні. Можна використовувати також монопункційний спосіб безкальпельної вазектомії, при якому пункцію проводять по серединній лінії мошонки майже безкровно. Для закриття рани застосовують лише стерильну пов'язку.

Вазектомія вважається найбільш ефективним методом контрацепції, як і жіноча стерилізація. За даними більшості масштабних досліджень, ефективність її – більше 99 %. Невдачі можуть бути пов'язані з реканалізацією протоки, її вихідним подвоєнням і неповним пересіченням. Як метод контрацепції для окремих осіб вазектомія являє собою досить безпечну процедуру, пов'язану лише з невеликими незручностями для пацієнта. Її можна проводити швидко і без особливих витрат. Ця операція, безсумнівно, переважає аналогічні методи жіночої контрацепції. Розуміння відповідальності у чоловіків і велика обізнаність, особливо щодо можливості відновлення фертильності, повинні змінити ставлення до вазектомії.

Хірургічну стерилізацію слід розглядати як незворотний метод контрацепції, але, незважаючи на ретельно проведену консультацію, багато пацієнтів вимагають відновлення фертильності, що є частим явищем після розлучень і повторних одружень, смерті дитини або бажання мати наступну дитину.

Потрібно звернути особливу увагу на таке:

- відновлення фертильності після проведеної ХС є однією із складних хірургічних операцій, що вимагає спеціальної підготовки хірурга;

- у деяких випадках відновлення фертильності стає неможливим у зв'язку з віком пацієнта, наявності безпліддя у чоловіка чи дружини або неможливості виконання операції, причиною якої є сам метод проведеної стерилізації;

- успіх зворотності операції не гарантовано навіть у разі наявності відповідних показань і високої кваліфікованості хірурга;

- хірургічний метод відновлення фертильності (як у чоловіків, так і в жінок) є однією з найбільш дорогих операцій.

Крім цього, існує ймовірність розвитку ускладнень, пов'язаних з анестезією і самою операцією, як і при інших втручаннях на органи черевної та тазової порожнин, а також настання позаматкової вагітності при відновленні фертильності після проведеної жіночої стерилізації. Частота розвитку позаматкової вагітності після відновлення прохідності маткових труб після проведеної стерилізації методом електрокоагуляції становить 5 %, тим часом як після стерилізації іншими способами – 2 %. До прийняття рішення на проведення хірургічного відновлення прохідності маткових труб зазвичай проводиться лапароскопія для оцінювання їх стану, а також визначається стан репродуктивної системи як у жінки, так і в її чоловіка. У більшості випадків проведення операції вважається неефективним за наявності менше 4 см маткової труби. Максимальну ефективність має реверсивна операція після проведеної стерилізації методом застосування затискачів. Незважаючи на можливість відновлення фертильності, ХС слід вважати незворотним методом контрацепції. За недостатності показань щодо проведення пластичної операції у жінок можна вдатися до дорогого екстракорпорального методу запліднення. Після проведеної вазектомії ефективність мікрохірургічної операції відновлення фертильності становить 16–79 % (в середньому близько 50 %). Частота відновлення наявності сперматозоїдів в еякуляті відповідає 81–98%, що не вважається показником ефективності операції. Успішність настання вагітності може залежати від декількох факторів, наприклад, від давності проведеної вазектомії, наявності спермальних антитіл, віку пацієнта або його дружини, способу проведення вазектомії. З огляду на це, вазектомію слід вважати незворотним методом контрацепції, хоча удосконалення мікрохірургічної техніки збільшило ефективність операцій за відновлення фертильності.

ТЕМА 8. ТРАДИЦІЙНІ МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ

Незважаючи на те, що в останні два десятиліття найбільшу популярність отримали ОК і ВМЗ, ускладнення, які можуть виникати при застосуванні сучасних методів контрацепції, змусили багатьох учених повернутися до вдосконалення традиційних методів контрацепції.

Ковпачок «КР» (діафрагма, або піхвовий песарій) застосовують з метою контрацепції ізольовано або в поєднанні зі сперміцидами. Діафрагма є металевим кільцем, покритим гумою, з гумовим ковпачком, що має форму півкулі. Діафрагму вводять у піхву таким чином, щоб покрити шийку матки і створити механічну перешкоду для проходження сперматозоїдів у шийку.

Техніка введення діафрагми. Двома пальцями правої руки жінка, сидячи навпочіпки, вводить у піхву діафрагму (після попереднього розведення статевої щілини лівою рукою) у стиснутому вигляді склепінням догори і просуває її по задній стінці піхви, поки не досягне заднього склепіння. Потім частину краю, яка проходила останньою, підштовхує догори до зіткнення з лобковою кісткою. Після цього жінка пальпаторно повинна перевірити розташування діафрагми, чи покриває вона шийку матки або ні.

Діафрагму вводять до статевих зносин і залишають у вагіні протягом 8 год. Діафрагми бувають різних форм і розмірів – від 50 до 105 мм. Жінкам, які не народжували, зазвичай підходить ковпачок «КР» розміром 60–65 мм, а жінки, які народжували, користуються ковпачком «КР» великих розмірів (70–75 мм). Після пологів або при схудненні діафрагма повинна бути підібрана лікарем знову.

До переваг методу належить його простота, нешкідливість і можливість повторного використання. Водночас діафрагма має відносно низьку прийнятність і поширеність. Це пов'язано з тим, що багато жінок не хочуть навчатися техніці її введення, їх дратує необхідність проведення маніпуляцій у піхву безпосередньо перед статевими зносинами. Багатьом жінкам неприємна наявність стороннього тіла, а іноді виникають скарги на те, що діафрагма заважає скоєнню статевого акту одним з подружжя. Протипоказаннями до застосування цього методу контрацепції є ендочервіцит, ерозія шийки матки, алергія до гуми або сперміцидів, рецидивуючі запальні процеси в придатках матки, кольпіти, розрив промежини та шийки матки, аномалії розвитку, перегородка в піхві, опущення стінок піхви та матки.

Застосування цього методу контрацепції може викликати такі ускладнення, як алергія, затримка сечовипускання, болі, загострення циститу, кольпіту, цервіциту та ендометриту тощо.

Кондом, або презерватив, – єдиний механічний протизаплідний засіб, що застосовується чоловіками. Кондом являє собою непроникний для сперми чохол з тонкої еластичної гуми завтовшки менше 1 мм,

в результаті чого забезпечується можливість збільшення кондома залежно від розмірів статевого члена.

Кондом, натягнений на статевий член, створює механічну перешкоду для потрапляння сперматозоїдів у порожнину матки. Основним недоліком цього методу є розрив презервативу, який відбувається з частотою 1:150–1:300.

Техніка: скручений кондом надягають на статевий член, що знаходиться в стані ерекції, коли голівка не покрита крайньою плотьтю. Кондом варто надягати до, а не в процесі статевих зносин.

Ритмічний метод контрацепції, або метод періодичного утримання, заснований на визначенні часу овуляції і обмежень кількості статевих зносин у періовуляторний період. Враховуючи життєздатність яйцеклітини та сперматозоїдів, слід уникати статевих зносин з 10-го по 17-й день циклу. Деякі автори пропонують утримання протягом 16 днів – з 5-го по 20-й день циклу. У літературу цей метод увійшов під назвою календарного методу. Ефективність календарного методу складає 14,4–47 вагітностей на 100 жінок

Температурний метод заснований на визначенні часу підйому базальної температури шляхом щоденного її вимірювання і утриманні від статевих зносин в I фазі менструального циклу, включаючи перші 3 дні підйому базальної температури після овуляції. У результаті того, що в момент овуляції базальна температура знижується на кілька десятих градуса, на кривій базальної температури утворюється зубець, звернений донизу, після чого починається підйом, характерний для лютеїнової фази. Враховуючи те, що яйцеклітина через 3 дні після овуляції втрачає здатність до запліднення, небезпека появи вагітності зникає і наступні дні лютеїнової фази стають безпечними відносно настання вагітності.

Хоча температурний метод має певні незручності у зв'язку з необхідністю щоденного вимірювання ректальної температури і досить тривалою стриманістю, що обмежує його поширеність (20 %), тим не менш ефективність його досить висока.

Цервікальний метод. Цей метод заснований на збільшенні кількості слизу в цервікальному каналі та зміні його характеру під впливом піку у вмісті естрогенів, що передують овуляції, який визначає сама жінка. Після відповідного навчання жінка повинна навчитися відчувати появу клейкості і вологості вульви в періовуляторний період в результаті скупчення в цервікальному каналі в цей час великої кількості водянистого слизу (естрогенна фаза), схожого на сирий яєчний білок. Починаючи з 18-го дня циклу до настання менструації і з 6-го по 10-й день циклу вульва буває сухою. У цервікальному епітелії після овуляції продукується густий, в'язкий слиз (гестагенна фаза), його макромолекули мають хаотичний розподіл. У зв'язку з тим, що симптоми, на яких ґрунтується застосування методу, можуть мати різну вираженість, а суб'єктивне їх сприйняття також може

бути різним у окремих жінок, то прийнятність цервікального методу виявилася недостатньо високою, а ефективність коливається в широких межах. При цьому необхідно мати на увазі, що у 19 % циклів жінці не вдається розрізнити максимальну вираженість симптомів, характерних для овуляції, а за наявності цервіциту або кольпіту цим методом контрацепції користуватися неможливо.

Перерваний статевий акт (coitus interruptus) належить до традиційних методів контрацепції і широко застосовується серед пар ряду країн. При використанні цього методу статеві зносини перериваються до моменту еякуляції; еякуляція проводиться поза піхвою і зовнішніми статевими органами жінки.

Перевагою перерваного статевого акту є легкість застосування. Метод не пов'язаний з будь-якими матеріальними витратами, не вимагає хімічних засобів або інструментів. Водночас головним недоліком методу вважається високий показник "контрацептивної невдачі": частота настання вагітності протягом першого року застосування становить близько 18 %. Визначення ефективності методу при його послідовному і правильному застосуванні залишається вкрай проблематичним.

Хоча переривання статевого акту не призводить до яких-небудь медичних наслідків, для багатьох пар цей метод пов'язаний з неповним задоволенням під час статевих зносин, що є причиною недостатньої популярності цього методу контрацепції серед багатьох подружніх пар.

Метод перерваних статевих зносин не є оптимальним способом запобігання вагітності, якщо:

- пара має намір мати повторні статеві акти; при цьому незначна частина еякуляту у вигляді декількох крапель, що залишилися після недавньої еякуляції, може стати причиною настання вагітності;
- чоловік не в силі прорахувати настання еякуляції;
- існує небезпека передавання захворювань статевим шляхом, особливо СНІДу.

Абстиненція є одним із традиційних методів контролювання народжуваності і зазвичай визначається як утримання від статевих зносин. Історично статева абстиненція вважалася єдиним і найбільш ефективним способом скорочення народжуваності. Фахівці клінік або відділень з планування сім'ї повинні вітати і всіляко пропагувати метод абстиненції як нормальну, найбільш природню і прийнятну альтернативу звичайних статевих зносин.

Статеве життя, крім звичайних статевих зносин, включає і еротичне спілкування. Сексуальне спілкування без статевих зносин є не тільки одним із способів контрацепції, але водночас і надзвичайно ефективним методом запобігання передаванню захворювань, що передаються статевим шляхом (у тому числі й СНІДу).

Показання до застосування абстиненції та альтернативних методів статевої стриманості:

- стан після ускладнених пологів;
- існуюче або передбачуване захворювання, що передається статевим шляхом;
- післяопераційний період після перенесення вазектомії;
- епізіотомія або інші втручання на промежині;
- запальні захворювання органів таза, піхви або сечових шляхів.

Грудне годування є ефективним способом контролю народжуваності тільки у випадку ановуляції (тривалість якої варіює) або якщо маткове середовище не здатне підтримувати вагітність. У більшості випадків ановуляція триває від 4–12 до 24 міс після пологів, тоді як деякі жінки починають овулювати вже на першому-другому місяці післяпологового періоду.

Протягом першого місяця післяпологової аменореї ймовірність настання вагітності незначна незалежно від годування груддю. Дані недавніх досліджень показують, що навіть після відновлення менструації частота настання вагітності у жінок, які годують, нижче за ті ж показники серед тих, що припинили грудне вигодування. Причиною цього може бути ановуляторний менструальний цикл, недостатність або відсутність лютеїнової фази.

Як частота, так і інтенсивність грудного годування значно знижують ймовірність настання вагітності під час лактації. Безпліддя періоду лактації не залежить від віку матері або дитини, тривалості післяпологового періоду, маси дитини або самої матері. Часта і безперервна стимуляція грудей смоктанням, підсилює стимуляцію рефлексу, що приводить до контрацептивного ефекту.

Перехід від повного грудного годування до додаткового вигодування часто приводить до відновлення овуляторних менструальних циклів. Чим довше жінка годує дитину грудьми, тим з більшою ймовірністю можна припустити, що менструація відновиться в період продовження грудного годування та овуляція відбудеться до першої менструації.

Численними роботами було показано, що грудне годування є відносно ефективним контрацептивним методом.

ТЕМА 9. НОВІ ТЕНДЕНЦІЇ В ПЛАНУВАННІ СІМ'І

Для жінок:

- індукція відторгнення ендометрія через застосування антипрогестинів, антиестрогенів та інгібіторів ензимів, що беруть участь у синтезі стероїдних гормонів;
- перешкода транспорту сперматозоїдів через цервікальний канал внаслідок зміни властивостей цервікального слизу;
- пригнічення овуляції через застосування комбінації агоністів ГтРГ та стероїдних гормонів;
- порушення процесів запліднення або імплантації заплідненого ооциту в ендометрій за допомогою різних вакцин.

Для чоловіків:

- пригнічення сперматогенезу шляхом ін'єкції комбінованих препаратів (прогестинів-андрогенів);
- порушення процесів дозрівання сперматозоїдів внаслідок інгібування функції епідидимуса;
- запобігання заплідненню ооцитів шляхом призначення препаратів, що викликають передчасне виділення ензимів, які відповідають за penetрацію зони пелюцида.

Таким чином, при призначенні контрацептивних засобів слід враховувати ефективність, можливий ризик ускладнень і корисний вплив на здоров'я жінки. Прийом ОК пов'язували з ускладненнями з боку серцево-судинної системи, такими, як порушення мозкового кровообігу, тромбоз і емболія вен, гострий інфаркт міокарда і гіпертензія; повідомлялося також про підвищену частоту захворювань жовчного міхура. Однак ці ефекти спостерігалися на тлі високих доз естрогенів, і переважно при застосуванні местранолу, тоді як низькодозовані пігулки, що містять етинілестрадіол, призводять до підвищення згортання крові переважно при одночасному палінні або за наявності генетичних дефектів системи гемостазу. У жінок, що користуються пероральними контрацептивами, ерозії шийки матки відзначаються частіше, ніж у жінок, що не застосовують ці препарати, однак зв'язок з передраковими змінами і раком шийки матки не доведено.

Деякі захворювання можуть бути пов'язані з певними факторами способу життя, а не з дією самих ОК. Наприклад, ранній початок статевого життя і безладні статеві зв'язки призводять до патології шийки матки. Подібно до цього, підвищений ризик злоякісних меланом відображає той факт, що хворі жінки, які користуються ОК, значно більше часу проводили на пляжі і, отже, більшою мірою піддавалися дії ультрафіолетових променів. Надмірне паління частіше призводить до серцево-судинних захворювань.

Застосування сучасних гормональних контрацептивів досить рідко викликає серйозні ускладнення.

З іншого боку, є явні переваги, такі як зниження частоти раку ендометрія, доброякісних новоутворень молочних залоз і яєчників, монструальних порушень, передменструального синдрому, залізодефіцитної анемії. Частота запальних захворювань тазових органів серед жінок, які використовують гормональні контрацептиви, менша, ніж серед тих, які застосовують внутрішньоматкові контрацептиви або не застосовують жодних методів контрацепції.

Таким чином, тільки перспективні дослідження здатні сформувати збалансовану точку зору щодо негативних і позитивних ефектів гормональної контрацепції.

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

ДЛЯ КОНТРОЛЮ ЗАСВОЄНИХ ЗНАТЬ ПРИ САМОСТІЙНІЙ РОБОТІ

1. При якому з перелічених захворювань і станів найбільш протипоказані гормональні контрацептиви?

1. Хронічний аднексит.
2. Опсоменорея.
3. Варикозне розширення вен таза.
4. Наявність дрібних фіброматозних (субсерозних) вузлів на тілі матки.
5. Стан після пологів двійнею/трійнею і т. д.

2. Що є найбільш серйозним протипоказанням до використання оральних контрацептивів у жінок у віці 35–40 років?

1. Тромбоемболічні захворювання.
2. Лактація.
3. Ожиріння.
4. Ревматизм.
5. Випалювання двох пачок цигарок на день.

3. При якому з перелічених захворювань або станів протипоказані введення ВМЗ?

1. Підгострий сальпінгіт.
2. Стан після абортів.
3. Цукровий діабет.
4. Гіпертонічна хвороба.
5. Стан після пологів.

4. При якому з перелічених захворювань найменш прийнятний фізіологічний метод запобігання від вагітності?

1. Підгострий сальпінгіт.
2. Нерегулярні менструації.
3. Цукровий діабет.
4. Розсіяний склероз.
5. Епілесія.

5. Формула індексу Перля/коефіцієнт вагітності:

1. Число вагітностей $\times 1200/12$.
2. Число вагітностей $\times 1200/\text{число менструальних циклів}$.
3. Число вагітностей $\times 12/\text{число менструальних циклів}$.

- 6.** Яке ускладнення найбільш часто трапляється у жінок, що не народжували, які використовують ВМЗ?
1. Запальні захворювання внутрішніх органів.
 2. Ектопічна вагітність.
 3. Тромбофлебіт вен таза.
 4. Істміко-цервікальна недостатність.
 5. Невиношування вагітності.
- 7.** Які ускладнення можуть мати місце у жінок, що використовують як протизаплідний засіб естроген-гестагенні контрацептиви?
1. Запальні захворювання внутрішніх органів.
 2. Ектопічна вагітність.
 3. У подальшому – невіношування вагітності.
 4. Ожиріння.
- 8.** Який з названих контрацептивів найбільш підходить у підлітковому віці?
1. Бісекурин.
 2. Постинор.
 3. Овідон.
 4. ВМЗ.
- 9.** Методика застосування двофазних контрацептивів:
1. З 1-го дня циклу в безперервному режимі.
 2. З 5-го по 21-й день циклу.
 3. З 1-го по 21-й день циклу.
- 10.** Яке з перерахованих станів є протипоказанням до введення ВМЗ?
1. Ендометріоз яєчників.
 2. Численні вагітності в анамнезі.
 3. Важка епітеліальна дисплазія шийки матки.
- 11.** Чи існують гормональні препарати для посткоїтальної контрацепції?
1. Так.
 2. Ні.
- 12.** Які методи контрацепції найбільш раціональні для годувальниці?
1. Оральні контрацептиви.
 2. ВМЗ.
 3. Презерватив.
- 13.** Механізм контрацептивної дії синтетичних прогестинів:
1. Активується функція гіпофіза.
 2. Блокується функція яєчників.
 3. Блокується функція гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи.
 4. Викликають сперматотоксичну дію.
- 14.** Найбільш ефективний протизаплідний засіб:
1. Презерватив.
 2. ВМЗ.
 3. Піхвова діафрагма.
 4. Оральні контрацептиви.
 5. Паста сперматоцидна.
- 15.** Що не може бути показанням для хірургічної стерилізації жінок за їх бажанням?
1. Вік понад 40 років.
 2. Набутий гіпотиреоз.
 3. Неврит зорового нерва.
 4. Наявність двох дітей і вік матері 26 і більше років.

- 16.** Чи пов'язана ступінь підвищення артеріального тиску при прийомі синтетичних прогестинів з наявністю естрогенного компонента у препараті?
1. Так.
 2. Ні.
 3. Не завжди.
- 17.** Склад "міні-пили":
1. Естрогени.
 2. Гестагени.
 3. Естрогени та гестагени.
 4. Гіпоталамічні гормони.
- 18.** Методика застосування трифазних контрацептивів:
1. З 5-го по 25-й день циклу.
 2. З 1-го по 25-й день циклу.
 3. У безперервному режимі.
- 19.** В який час слід проводити щоденне вимірювання базальної температури для отримання відомостей про овуляцію?
1. Вранці, відразу після пробудження.
 2. Вранці, після спорожнення кишечника і сечового міхура.
 3. В будь-який час.
- 20.** Що є протипоказанням для проведення хірургічної стерилізації жінок?
1. Виразка шлунка.
 2. Бронхіальна астма.
 3. Гострі запальні захворювання геніталій.
 4. Вік понад 40 років.
- 21.** Частота передменструального синдрому становить:
1. 0,1–0,7 %.
 2. 1–8 %.
 3. 28–45 %.
- 22.** Оптимальним терміном для введення ВМЗ є наступне:
1. Введення ВМЗ відразу ж після пологів.
 2. Введення ВМЗ в перші години після пологів.
 3. Введення ВМЗ в період з першого по шостий тижні післяпологового періоду.
 4. Введення ВМЗ через 6–8 тиж після пологів.
- 23.** Механізм дії хімічних вагінальних контрацептивів:
1. Сперміцидна дія.
 2. Порушення ензимних процесів у ендометрії.
 3. Блокування перистальтики маткових труб.
 4. Блокування функції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.
- 24.** Найбільш оптимальний час введення ВМЗ:
1. У будь-який день циклу.
 2. Після менструації.
 3. На 3–4-й день менструального циклу.
 4. Після пологів.
 5. Після штучного аборту.
- 25.** Від яких чинників не залежить поява менструації?
1. Рилізінг-гормонів гіпоталамуса.
 2. Реакції ендометрія на статеві стероїди.
 3. Гонадотропінів.
 4. Прохідності маткових труб.
 5. Стероїдних гормонів яєчників.

- 26.** На чому ґрунтується вимір базальної температури?
1. Гіпертермічний ефект естрогенів.
 2. Виділення серотоніну шишкоподібним тілом.
 3. Гіпертермічний ефект альдостерону.
 4. Гіпертермічний ефект прогестерону.
 5. Гіпертермічний ефект кортизолу.
- 27.** Методика застосування "міні-пілі":
1. З 5-го по 25-й день циклу.
 2. У другій фазі циклу, щодня.
 3. З першого дня циклу у постійному режимі.
 4. По 1 пігулці 3 рази на день.
- 28.** До сучасних методів діагностики вагітності у ранньому терміні не належать:
1. Рентгенологічні.
 2. Біологічні.
 3. Імунологічні.
 4. Ультразвукові.
- 29.** Рідкісні менструації називаються:
1. Гіпоменорея.
 2. Олігоменорея.
 3. Проіоменорея.
 4. Опсоменорея.
 5. Поліменорея.
- 30.** Ознакою фізіологічного менструального циклу не є:
1. Тривалість його дорівнює 23 дням.
 2. Кількість крові, що втрачається, 100–150 мл.
 3. Болючість менструацій.
- 31.** Побічні явища при прийомі "міні-пілі":
1. Підвищення артеріального тиску.
 2. Міжменструальні кров'янисті виділення.
 3. Гіперкоагуляція.
 4. Дискінезія жовчовивідних шляхів.
- 32.** Чи візуалізується ВМЗ при проведенні ультразвукового дослідження?
1. Так.
 2. Ні.
 3. Це залежить від матеріалу, з якого зроблено ВМЗ.

ВІДПОВІДІ НА ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

| | | | | | | | | | | | | | | | |
|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 |
| 3 | 1 | 1 | 2 | 2 | 1 | 4 | 2 | 2 | 3 | 1 | 3 | 3 | 4 | 4 | 1 |
| 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 | 25 | 26 | 27 | 28 | 29 | 30 | 31 | 32 |
| 2 | 1 | 1 | 3 | 3 | 4 | 1 | 3 | 4 | 4 | 3 | 1 | 4 | 3 | 2 | 1 |

ЛІТЕРАТУРА

1. Негрич Оксана. Гінекологія без страху. Все, що варто знати про інтимне здоров'я. Київ : Віхола, 2023. 237 с.
2. Методи контрацепції відповідно до періодів життя (післяпологовий та післяабортний періоди) : посібник для викладачів. Київ : Ін-т досліджень та тренінгів, 2013. 320 с.
3. Акушерство та гінекологія: нац. підручник : у 4 т. Т. 3: Неоперативна гінекологія / В.М. Запорожан, І.Б. Вовк, І.Ю. Гордієнко та ін.; за ред. В.М. Запорожана. Київ : ВСВ "Медицина", 2014. 928 с.
4. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської та гінекологічної допомоги «Планування сім'ї» : Наказ № 905 від 27.12.2006. Київ, 2006.
5. Болотна М.А., Бойко В.І., Бабар Т.В. Акушерство та гінекологія: навч. посіб. Суми : СумДУ, 2018. 307 с.
6. Акушерство та гінекологія: нац. підручник: у 4 т. Т. 1: Акушерство / В.М. Запорожан, В.К. Чайка, Л.Б. Маркін та ін. ; за ред. В.М. Запорожана. Київ : ВСВ "Медицина", 2013. 1032 с.
7. Самойленко В.Б., Рой Г.Г., Мисік В.В. Репродуктивне здоров'я та планування. Київ : ВСВ "Медицина", 2018. 216 с.
8. Комісаренко Ю.І., Михальчишин Р.П. Ендокринологія. 5-те вид. Вінниця : Нова книга , 2020. 536 с.
9. Роджер П. Сміт. Акушерство та гінекологія за Неттером. Пер. 4-го вид. Київ : ВСВ "Медицина", 2024. 720 с.
10. Сексуальне здоров'я жінки: функція і дисфункція : посібник / Б.М. Ворнік, Т.Ф. Татарчук, О.В. Грищенко та ін. ; за ред. Б.М. Ворніка. Київ : ВСВ "Медицина", 2023. 231 с.
11. Надання жінкам медичних послуг, пов'язаних з абортom. Клініко-організаційне керівництво : Наказ № 518 від 25.07.2006. Київ, 2006.
12. Про затвердження клінічного протоколу «Комплексна медична допомога під час небажаної вагітності» : Наказ № 1177 від 31.12.2010. Київ, 2010.
13. Акушерство та гінекологія : нац. підручник : у 4 т. Т. 4: Оперативна гінекологія / В.М. Запорожан, І.Ф. Татарчук, І.З. Гладчук та ін. ; за ред. В.М. Запорожана. Київ : ВСВ "Медицина", 2013. 704 с.
14. Акушерство і гінекологія : підручник : у 2 кн. Кн. 1. Акушерство / В.І. Грищенко, М.О. Щербина, Б.М. Венцківський та ін. ; за ред. В.І. Грищенка, М.О. Щербини. 4-е вид. Київ : ВСВ "Медицина", 2020. 424 с.
15. Цільмак О.М., Лефтеров В.О. Психологія сім'ї та шлюбу: таблиці, схеми, коментарі. Київ : Медицина, 2020. 226 с.
16. Ворнік Б.М., Кришталь Є.В. Сексологія і сексопатологія: підручник. 2-е вид. Київ : Медицина, 2023. 631 с.

Навчальне видання

Щербаков Андрій Юрійович
Шаповал Дмитро Миколайович

**ОСНОВИ КОНСУЛЬТУВАННЯ З ПЛАНУВАННЯ СІМ'Ї.
МЕТОДИ КОНТРАЦЕПЦІЇ**

*Навчально-методичний посібник
для підвищення кваліфікації з акушерства та гінекології
лікарів акушерів-гінекологів, лікарів лікувального профілю,
загальної практики – сімейної медицини*

Відповідальний за випуск

А. Ю. Щербаков



Редактор Е. Є. Дєпрінда
Комп'ютерна верстка О. Ю. Лавриненко

Формат А5. Ум. друк. арк. 4,5. Зам. № 25-59

Редакційно-видавничій відділ
ХНМУ, пр. Науки, 4, м. Харків, 61022
izdatknmurio@gmail.com, vid.redact@knhmu.edu.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до Державного реєстру видавництв, виготівників і розповсюджувачів видавничої продукції серії ДК № 3242 від 18.07.2008 р.