

Преимущества использования комбинированного орального контрацептива с дроспиреноном в режиме 24+4 у подростков с избыточной массой тела

И.В.Кузнецова, П.А.Набиева

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России

Резюме

Комбинированная оральная контрацепция известна как надежный способ предохранения от беременности, позволяющий получить дополнительную пользу в отношении здоровья и качества жизни. По надежности и основным характеристикам комбинированные оральные контрацептивы существенно не различаются. В то же время существуют группы женщин с особыми медицинскими потребностями, у которых вопросы выбора гормональных препаратов с позиций безопасности и дополнительных преимуществ должны рассматриваться с особой тщательностью. Среди таких потенциальных пользователей с особыми потребностями, бесспорно, находятся подростки, а среди разнообразных проблем, снижающих приверженность контрацепции, – проблема вероятной прибавки массы тела. Учитывая предрасположенность к неконтролируемой прибавке массы тела, обусловленную свойственной для пубертата физиологической инсулинорезистентностью, девушкам, склонным к избыточной массе тела или уже имеющим избыточную массу, необходимо использовать препараты с оптимальным метаболическим профилем. Среди таких препаратов – комбинации, содержащие дроспиренон и микродозу этинилэстрадиола.

Ключевые слова: дроспиренон, комбинированные оральные контрацептивы, избыточная масса тела, ожирение, подростки.

Benefits of using combined oral contraceptive with drospirenone in 24+4 overweight adolescents

I.V. Kuznetsova, P.A. Nabiyeva

Summary

Combined oral contraception is known as a reliable method of birth control that can provide additional benefits to health and quality of life. Reliability and the main characteristics of combined oral contraceptives do not differ significantly. At the same time, there is a group of women with special medical needs who have questions when choosing hormonal medications, safety and additional benefits issues should be treated with special care. Among these potential users with special needs, no doubt, are teenagers, and among the various problems that reduce the commitment of contraception – the likely problem of weight gain stands out. Given the propensity for uncontrolled weight gain, due to inherent physiological insulin resistance of puberty period, it is necessary to use drugs with optimal metabolic profile for the girls who are prone to being overweight or already are overweight. Among these medications the combinations containing drospirenone and ethinyl estradiol microdoses can be found.

Key words: drospirenone, combined oral contraceptives, overweight, obesity, teenagers.

Сведения об авторах

Кузнецова Ирина Всеволодовна – д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИО женского здоровья НОК Центр женского здоровья ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ms_smitb@list.ru

Набиева Парвин Асимовна – аспирант ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) признаны одной из самых эффективных обратимых форм контрацепции среди существующих в настоящее время. Кроме доказанного контрацептивного действия, они благоприятно влияют на менструальный цикл, делая менструальные кровотечения регулярными и менее интенсивными, а также устраняя симптомы дисменореи. Однако многие женщины, которым необходима контрацепция, прекращают прием оральных контрацептивов по причине возникновения побочных эффектов, в числе которых прибавка в массе тела, или по совету врача отказываются от КОК из-за возможных рисков, ассоциированных с ожирением и использованием гормональных препаратов.

Избыточная масса тела

Между тем вопрос контрацепции при избыточной массе тела приобретает все большую актуальность. Ожирение – самое распространенное следствие нарушения питания в развитых странах, превратившееся за последние десятилетия в серьезную медицинскую и социальную проблему [1]. Оно сопровождается разнообразными эндокринными изменениями, в том числе нарушениями метаболизма андрогенов, эстрогенов, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), инсулина, глюкозы, соматотропного гормона, факторов роста. Эндокринные изменения, связанные с избыточным количеством жировой ткани, играют немаловажную роль в нарушении функции яичников. В то же время применение КОК у женщин с избыточной массой может привести к неблагоприятным метаболическим по-

следствиям. Патогенез взаимосвязи нарушений метаболизма и гормональных альтераций сложен и не до конца изучен. Одним из наиболее значимых его механизмов считается инсулинорезистентность (ИР).

Все типы ожирения сопровождаются накоплением липидов в скелетных мышцах как внутри мышечных волокон, так и между ними. Метаболиты свободных жирных кислот (ацил-КоА, диглицериды, церамид) увеличивают внутриклеточную концентрацию протеинкиназы С, которая блокирует фосфорилирование субстрата инсулинового рецептора на ранних этапах передачи сигнала и способствует ИР. В отличие от жира подкожной клетчатки этот тип жира, как и накапливающийся в полостях тела, обладает высокой метаболической активностью и становится причиной множественных нарушений. Именно поэтому висцеральное ожирение сопряжено с большим риском разных эндокринных и метаболических расстройств, в основе которых лежат ИР и, как ее следствие – гиперинсулинемия [2].

В свою очередь, стероидные гормоны влияют на развитие и функции жировой ткани. Эстрогены, вероятно, вместе с прогестероном усиливают отложение жира в подкожной клетчатке на бедрах и ягодицах (ожирение по женскому типу у женщин детородного возраста с сохраненным менструальным циклом) и ускоряют пролиферацию адипоцитов. В экспериментах *in vitro* показано, что 17β-эстрадиол в физиологической концентрации способствует репликации ДНК и пролиферации клеток-предшественников адипоцитов, тогда как 17β-эстрадиол не влияет на этот процесс.

Ожирение по мужскому типу, ассоциированное у женщин с избыточным накоплением висцерального жира, наблюдается при нарушениях овариальной функции, что связывают с недостаточностью как эстрогенов, так и прогестерона. Прямой связи между уровнем андрогенов и андронидным ожирением у женщин не обнаружено, а концентрация биологически активного тестостерона не влияет на показатель окружности талии. Более вероятно, что гиперандрогения у женщин развивается в результате ожирения по мужскому типу, нежели является причиной ожирения.

Предрасполагающие факторы

К развитию гиперандрогении при ожирении предрасполагают ИР и компенсаторная гиперинсулинемия. Связывание инсулина с собственными рецепторами и рецепторами инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в яичниках стимулирует синтез андрогенов *in vivo* и увеличивает чувствительность к лютеинизирующему гормону (ЛГ) *in vitro*. Накопление овариальных андрогенов тормозит рост доминантного фолликула и препятствует пиковым выбросам эстрадиола, ЛГ и овуляции. В результате возникают гипопрогестеронемия и условная недостаточность эстрогенов. Относительный дефицит эстрадиола, впрочем, быстро компенсируется жировой тканью, способной образовывать его из тестостерона с помощью ароматаз, экспрессированных в основном в строме жировой ткани. В синтезе эстрогенов участвуют также печень и другие органы. Основной источник для синтеза эстрогенов в периферических тканях – андростендион, интенсивность превращения которого в эстрон у женщин любого возраста прямо пропорциональна массе тела. Под действием ароматазы 0,74% андростендиона превращается в эстрон и около 0,15% тестостерона – в эстрадиол.

Взаимопревращение эстрогена и эстрадиола в жировой ткани было доказано *in vivo* и *in vitro*. У женщин детородного возраста около 5% эстрогена превращается в эстрадиол и около 15% эстрадиола – в эстрон, активность 17 β -гидроксистероиддегидрогеназы, конвертирующей этот процесс, выше у женщин в сравнении с мужчинами. Синтез эстрадиола из эстрогена интенсивнее происходит в жировой клетчатке большого сальника, чем в подкожной клетчатке. Дегидроэпиандростерон и дегидроэпиандростерона сульфат неконкурентно ингибируют этот процесс, из чего следует, что надпочечниковые андрогены, вероятно, влияют на метаболизм эстрогенов.

В экспериментах *in vitro* показано, что у здоровых женщин доля свободного эстрадиола составляет 2–3%, а свободного тестостерона – 1,5–2%. На метаболизм и активность половых гормонов значительное влияние оказывает изменение уровня ГСПГ. При снижении концентрации белка повышается экскреция тестостерона и эстрадиола и увеличивается количество их свободных молекул. Скорость превращения тестостерона в андростендион и дигидротестостерон повышается при повышении доли свободного тестостерона и не зависит от его общего уровня.

Уровень ГСПГ зависит от многих факторов, в том числе концентрации стероидных и пептидных гормонов. Например, глюкокортикоиды способствуют уменьшению, а тиреоидные гормоны – увеличению его концентрации у здоровых людей. Назначение эстрогенов (особенно внутрь и особенно этинилэстрадиола) приводит к усилению синтеза ГСПГ в печени. Существуют возрастные особенности секреции ГСПГ. В детстве концентрация данного глобулина одинакова у мальчиков и девочек, а в период полового созревания заметно снижается у лиц мужского пола и в незначительной степени – женского. Вероятно, это связано с повышением уровня инсулина в подростковом возрасте, а также с усилением синтеза андрогенов, которые у мужчин способствуют дальнейшему снижению концентрации ГСПГ. У здоровых женщин содержание ГСПГ не зависит от уровня андрогенов. При ожирении у них уровень ГСПГ снижается, что может быть обусловлено гиперинсулинемией. У женщин детородного возраста независимо от массы тела доля свободного тестостерона прямо пропорциональна уровню инсулина натощак и после глюкозото-

лерантного теста. Частота импульсной секреции инсулина и его концентрация натощак также влияют на уровень ГСПГ.

Роль жировой ткани в осуществлении разных процессов, происходящих в репродуктивной системе, становится особенно наглядной при избыточной массе тела и ожирении, которое сопровождается у подростков ранним наступлением менархе. У детей в целом, а у девочек препубертатного возраста в частности ожирение повышает риск нарушений менструального цикла и ановуляции. При ожирении у девочек ускоряются рост и созревание скелета, вероятно, вследствие повышения уровня инсулина и ИФР-1, а также снижения уровня ИФР-связывающих белков (несмотря на низкое содержание соматотропного гормона). Инсулин и ИФР влияют на стероидогенез в яичниках и могут нарушать половое созревание. Гиперинсулинемия при ожирении у детей может иметь значение в развитии нарушений овуляции в препубертатном возрасте. Преждевременное адренархе и гиперандрогения в период полового созревания чаще приводят к гиперинсулинемии у женщин детородного возраста, выраженность которой прямо пропорциональна уровню свободных андрогенов. Существует прямая взаимосвязь уровня инсулина, размеров яичников и скорости синтеза андрогенов у девочек-подростков с гиперандрогенией. В свою очередь, гиперандрогения у подростков при ожирении и других метаболических нарушениях оказывает длительное негативное воздействие на репродуктивную функцию. За пределами репродуктивной системы сочетание гиперандрогении и ожирения у женщин также становится фактором риска нарушений здоровья, в частности, серьезно отягощая прогноз по развитию сердечно-сосудистых заболеваний [3].

При выраженном влиянии на эндокринный гомеостаз и функции репродуктивной системы ожирение не оказывает существенного воздействия на контрацептивную эффективность гормонов. Предположения о вероятном снижении противозачаточной активности комбинированных гормональных средств не нашли подтверждения в рандомизированных клинических исследованиях [4]. Но вопросы подбора наиболее безопасного контрацептивного средства, в оптимальном варианте положительно влияющего на здоровье подростка с ожирением, сохраняют актуальность.

Выбор КОК: особенности дроспиренона

На сегодняшний день наилучшим выбором КОК для подростков с избыточной массой тела и ожирением, бесспорно, являются микродозированные лекарственные средства, содержащие дроспиренон. Это производное спиронолактона, сходное по структуре с ним, имеет фармакологический профиль, максимально близкий к профилю натурального прогестерона. Прогестерону присуща, помимо главной, прогестагенной, небольшая антиандрогенная и антиминералокортикоидная активность, у дроспиренона все эти эффекты выражены в значительно большей степени [5, 6]. Доза дроспиренона 3 мг эквивалентна 25 мг спиронолактона, следовательно, дроспиренон может противодействовать вызванной эстрогеном стимуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, задействованной в накоплении висцерального жира.

Второе преимущество дроспиренона для женщин с ожирением (состояние, ассоциированное с гиперандрогенией) состоит в его антиандрогенной активности. Антиандрогенные прогестины в составе КОК – ципротерона ацетат, хлормадина ацетат, диеногест и дроспиренон – конкурентно ингибируют рецепторы андрогенов в зависимых тканях, связывают 5 α -редуктазу, уменьшают конверсию тестостерона в активный метаболит дигидротестостерон. Помимо этого, антиандрогенные прогестины не препятствуют эстрогензависимому повышению уровня ГСПГ и не взаимодействуют с этим белком, так как переносятся альбумином и, следовательно, не вытесняют тестостерон из связи с ГСПГ [7]. Положительное влияние КОК, содержащих дроспиренон, на выраженность симптомов гиперандрогении сравним с таковым при использовании КОК,

содержащих ципротерона ацетат [8, 9]. Лечебный эффект в отношении угревой сыпи доказан в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, а также сравнительных исследованиях, в которых в качестве контроля использовалась местная топическая терапия [10, 11]. У больных с синдромом поликистозных яичников прием КОК с дроспиреноном снижает уровень ЛГ, общего и свободного тестостерона, повышает концентрацию ГСПП, уменьшает размеры яичников [12].

На основе дроспиренона были разработаны контрацептивы, содержащие 20 мкг этинилэстрадиола и 3 мг дроспиренона, в их числе – препарат Димиа®. Препарат предназначен для орального однократного ежедневного приема в течение 24 дней (активные таблетки) с последующим четырехдневным безгормональным интервалом (таблетки плацебо) – режим 24+4. Удлиненная схема приема контрацептива и сокращенный безгормональный интервал приводят к более выраженному подавлению функции яичников, что увеличивает эффективность метода гормональной контрацепции [13], причем в подростковой популяции сравнительные исследования выявили более значимое влияние данного режима на подавление циклической овуляторной активности при сопоставлении с наблюдениями на фоне применения других КОК и со взрослыми женщинами [14]. Индекс Перля микродозированного КОК в режиме 24+4 (Димиа®) в реальной практике составляет 1,29, уточненный индекс Перля (исключение ошибок пользователя) – 0,72. Эти результаты сравнимы с результатами, полученными при приеме низкодозированных КОК, принимаемых в традиционном режиме: 21 день активной терапии, после чего следует 7 дней безгормонального интервала.

Клинически значительных отклонений массы тела от исходного уровня во время приема КОК с дроспиреноном в режиме 24+4 (Димиа®) у женщин с исходно нормальной массой тела не наблюдается, но в некоторых исследованиях было замечено небольшое уменьшение массы тела при наблюдении в течение 1 года, варьирующее между $0,22 \pm 1,74$ и $0,41 \pm 2,40$ кг. При этом средние значения липидных параметров оставались в пределах нормальных лабораторных величин. Двойные слепые рандомизированные контролируемые испытания, посвященные оценке эффективности и безопасности КОК, содержащих дроспиренон, в сравнении с другими КОК, показали, что этот вид гормональной контрацепции способствует снижению массы тела [15–17], вероятно, обусловленной антиминералокортикоидной активностью прогестина. Прием КОК с дроспиреноном в течение 6–12 мес сопровождался снижением массы с последующей стабилизацией и отсутствием возвращения к исходным показателям. По некоторым данным, у 15,3% пациенток отмечается снижение массы тела к окончанию 6-го цикла приема на 3,5–4,5 кг, и только у 2,8% выявляется прибавка массы на 1,8–2,3 кг [8].

Было бы неразумным расценивать действие дроспиренона на массу тела в качестве лечебного эффекта. К тому же, собственного действия, нормализующего углеводный и жировой обмен у КОК с дроспиреноном, как и у других КОК, нет. Применение любых КОК при избытке массы тела сопровождается негативными тенденциями в метаболизме холестерина [18]. Нельзя говорить о возможности коррекции массы тела и метаболизма с помощью КОК, содержащих дроспиренон. Сравнение влияния метформина и КОК с дроспиреноном на углеводный и жировой обмен у девушек с ожирением и олигоменореей продемонстрировало лучшие результаты при назначении метформина [19]. Упомянув на положительные свойства дроспиренона, не стоит также отказываться от соблюдения гипохолерической диеты с ограничением жиров и от повышения физической активности. Никакие медикаменты не смогут нормализовать метаболизм, если пациент не будет придерживаться правил здорового образа жизни. Известно, что назначение инсулиносенситайзеров и редукция массы тела приводят к снижению андрогенного биосинтеза. Однако обратное неверно: снижение уровня андрогенов, если оно достигается не с помощью коррекции метаболизма, не улучшает чувствительности

тканей к инсулину и не влияет на массу тела. Это лишнее подтверждает отсутствие значительного влияния андрогенов на жировой и углеводный обмен.

Преимущества дроспиренонсодержащих препаратов

Метаанализ исследований по проблеме влияния КОК на массу тела подытожил накопленные на сегодняшний день наблюдения и подтвердил преимущества препаратов, содержащих дроспиренон, перед КОК, в состав которых входят другие прогестины [16]. Таким образом, КОК с дроспиреноном целесообразно рекомендовать с целью контрацепции женщинам, имеющим избыточную массу тела, в отсутствие противопоказаний к назначению комбинированной гормональной контрацепции.

Механизмы развития ожирения и влияния дроспиренона на редукцию массы тела продолжают изучаться. Относительно новым является представление о том, что у женщин с гиперандрогенией наблюдается повышенная частота нарушений пищевого поведения. Пищевая потребность относится к разряду первичных, гомеостатических, витальных потребностей животных и человека. Пищевая мотивация имеет черты наследственно детерминированного инстинктивного поведения и в то же время сопряжена с психологическими проблемами мотивированного поведения в целом, с социальными факторами. При ожирении нарушения пищевого поведения, какого бы генеза они ни были, носят разнообразный характер, чаще включая варианты эмоциональных и экстернатальных расстройств и сопровождаются другими психопатологическими особенностями. Существует мнение, что аномальный эндокринный фон прямо влияет на развитие нарушений пищевого поведения – так, гиперандрогения ассоциирована с нервной булимией [17]. Эта гипотеза поддерживается наблюдением: использование антагониста рецепторов андрогенов флутиаида приводит к уменьшению симптомов у пациенток с булимией [18].

В реализации влияния антиандрогенов на центры пищевого поведения, предположительно, участвуют эндогенный холецистокинин и грелин. Холецистокинин – пептид, секретируемый кишечником в ответ на прием пищи, ингибирует пищевую активность у животных и людей. Грелин является пептидом, стимулирующим аппетит, и выделяется слизистой оболочкой желудка при голодании. При булимии уровень холецистокинина снижен, а уровень грелина повышен [19]. При использовании КОК с дроспиреноном женщинами с нарушенным и нормальным пищевым поведением наблюдается разная реакция секреции холецистокинина. У пациенток с булимией отмечается повышение уровня пептида, в то время как у здоровых женщин прием КОК сопровождается редукцией секреции холецистокинина. Секреция грелина на фоне использования КОК не меняется [20]. Вероятно, повышение аппетита и изменение пищевых привычек, отмечаемые некоторыми женщинами на фоне применения КОК, связаны именно со снижением уровня холецистокинина. Такая реакция на КОК может привести к прибавке массы тела, но при использовании КОК с дроспиреноном эта тенденция нивелируется антиминералокортикоидным эффектом препарата. У женщин с нарушенным пищевым поведением реакция на прием КОК с дроспиреноном принципиально иная, и снижение массы тела в случае ее исходного избытка может быть объяснена с позиций модификации пищевого поведения, приводящей к уменьшению потребления пищи.

Ответственность за такую модификацию можно разделить между антиандрогенным и антиминералокортикоидным эффектами дроспиренона. Андрогены стимулируют аппетит, и у женщин с синдромом поликистозных яичников обнаруживается редукция постпрандиальной секреции холецистокинина, ассоциированная с повышенным уровнем тестостерона [21]. Гиперандрогения рассматривается как один из факторов нарушения пищевого поведения у женщин, следовательно, антиандрогенный потенциал прогестина может оказывать лечебное действие у этой категории больных. Антиминералокортикоидный эффект дрос-

пиренона на пищевое поведение изучен в меньшей степени, но, вероятно, и он вносит свой вклад в контроль пищевого поведения.

Заключение

Не познанные до конца центральные эффекты КОК, содержащих дроспиренон, могут оказаться особенно полезными в регуляции менструальной функции у подростков с избыточной массой тела, так как известно, что эта возрастная категория отличается частым формированием нейроэндокринной дисфункции с вовлечением вегетативной нервной системы, обусловленным незрелостью гипоталамических структур и высокой вегетативной лабильностью. Наличие избыточной массы тела еще отягощает аномальный нейровегетативный фон подростков [22]. Эффекты коррекции психоэмоционального и нейровегетативного статуса могут внести позитивный вклад в снижение кардиометаболического риска.

Таким образом, применение микродозированного КОК с дроспиреноном в режиме 24+4 (Димиа®) у подростков с ожирением обосновано не только с позиций контрацепции, но и с целью улучшения и сохранения общего и репродуктивного здоровья.

Список использованной литературы

1. Christakis NA, Fowler JH. The spread of obesity in a large social network over 32 years. *N Engl J Med* 2007; 357: 370–9.
2. Чазова И.Е., Мычка В.Б. *Метаболический синдром*. М.: Медиа Медика, 2004.
3. Assessment of Cardiovascular Risk and Prevention of Cardiovascular Disease in Women with the Polycystic Ovary Syndrome: A Consensus Statement by the Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome (AE-PCOS) Society. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95 (5): 2038–49. Doi: 1210/jc.2009–2724.
4. Kaunitz AM, Misbell DR, Foegh M. Increase in US Pearl Index (PI) over time not due to obesity in a recent large contraceptive study. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2012; 17 (Suppl. 1): S34.
5. Lemay A, Poulin Y. Oral contraceptives as anti-androgenic treatment of acne. *J Obstet Gynaecol Can* 2007; 24 (7): 559–67.
6. Oelkers W, Helmerborst FM, Wuttke W. Effect of an oral contraceptives containing drosiprenone on the rennin-angiotensin-aldosterone system in healthy female volunteers. *Gynecol Endocrinol* 2006; 14: 204–13.
7. Sitruk-Ware R. *Pharmacological profile of progestins*. *Maturitas* 2008; 61 (1–2): 151–7.
8. Басова О.Н., Волков В.Г. Опыт применения комбинированного оральноего контрацептива, содержащего дроспиренон. *Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. 2009; с. 259–60.
9. Набока М.В., Иванов В.Н. Клиническая эффективность комбинированного оральноего контрацептива с антиандрогенным эффектом в комплексной терапии угревой болезни. *Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. 2009; с. 368–9.
10. Савельева И.С. Контрацепция у подростков: лечебные аспекты. *Гинекология*. 2004; 2 (6): 185–8.
11. Sondheimer SJ. Oral contraceptives: mechanism of action, dosing, safety, and efficacy. *Cutis* 2008; 81 (1): 19–22.
12. Vrbikova J, Cibula D. Combined oral contraceptives in the treatment of PCOS. *Hum Reprod Update* 2005; 11 (3): 277–91.
13. Dinger J, Mimb TD, Buttman N et al. Effectiveness of oral contraceptive pills in a large US cohort comparing progestogen and regimen. *Obstet Gynecol* 2011; 117: 33–40.
14. Dinger J. Comparative effectiveness of combined oral contraceptives in adolescents. *J Fam Plann Reprod Health Care* 2011; 37: 118.
15. Bertolini S, Elicio N, Cordera R et al. Effects of three low-dose oral contraceptive formulations on lipid metabolism. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007; 66 (4): 327–32.
16. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 1: 39–45.
17. Krattenmacher R. Drosiprenone: pharmacology and pharmacokinetics of unique progestogen. *Contraception* 2006; 41: 875–86.
18. Сумятина Л.В. *Метаболические эффекты микро- и низкодозированных гормональных контрацептивов у женщин с избыточной массой тела и умеренным ожирением*. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2006.
19. Андреева В.О., Шабанова Л.Ю., Московкина А.В. и др. Сравнительная оценка эффективности применения метформина и комбинированных оральных контрацептивов в лечении девушек-подростков с ожирением и олигоменореей. *Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. 2009; с. 250–1.
20. Naessén S, Carlström K, Garoff L et al. Polycystic ovary syndrome in bulimic women – an evaluation based on the new diagnostic criteria. *Gynecol Endocrinol* 2006; 22: 388–94.
21. Sundblad C, LandOn M, Eriksson T et al. Effects of the androgen antagonist flutamide and the serotonin reuptake inhibitor citalopram in bulimia nervosa: a placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 85–8.
22. Monteleone P, Fabrazzo M, Tortorella A et al. Circulating ghrelin is decreased in non-obese non-binge eating women, but not in patients with bulimia nervosa. *Psychoneuroendocrinology* 2005; 30: 243–50.
23. Naessén S, Carlström K, Byström B et al. Effects of antiandrogenic oral contraceptive on appetite and eating behavior in bulimic women. *Psychoneuroendocrinology* 2007; 32: 548–54.
24. Hirschberg AL, Naessén S, Stridsberg M et al. Impaired cholecystokinin secretion and disturbed appetite regulation in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol* 2004; 19: 58–9.
25. Болотова Н.В., Калинин С.Ю., Лазебникова С.В. и др. Использование сочетанных физиотерапевтических методик для лечения ожирения у девочек. *Доктор.Ру. Эндокринология*. 2010; 7 (58): 56–60.

————— * —————