

# Значимость комбинированных оральных контрацептивов при проведении реабилитационных мероприятий после перенесенного сальпингоофорита

Е.В.Уткин

ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России

## Резюме

В работе представлены результаты нерандомизированного клинического исследования, в котором оценивались эффективность и приемлемость препарата Белара® для профилактики и лечения аутоиммунного оофорита. После 6 мес приема препарата констатируется уменьшение содержания антиовариальных антител, что позволяет рекомендовать его назначение молодым пациенткам после перенесенных воспалительных заболеваний придатков матки.

**Ключевые слова:** Белара, сальпингоофорит, репродуктивная функция.

## The importance of combined oral contraceptives use in carrying out rehabilitation actions after contacted salpingo-oophoritis

E.V.Utkin

## Summary

In the following work the result of a non-randomized clinical research in which efficiency and acceptability of Belara® for prophylaxis and treatments of autoimmune oophoritis are presented was estimated. After 6 months of reception of a preparation reduction of the maintenance of the contents of anti-ovarian antibodies that allows to recommend its use to young patients with PID is ascertained.

**Key words:** Belara, salpingo-oophoritis, reproductive function.

## Сведения об авторе

Уткин Евгений Валентинович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: utkinev@mail.ru

Воспалительные заболевания придатков матки (ВЗПМ) доминируют в структуре гинекологической заболеваемости и оказывают существенное влияние на репродуктивное здоровье женщин. Именно эта патология является наиболее частой причиной нарушений менструальной, детородной и сексуальной функций женщины [1] и представляет собой одну из основных медицинских и социальных проблем современности [2]. Последствия перенесенного острого сальпингита достаточно серьезны: 24–30% пациенток отмечают тазовый болевой синдром в течение 6 мес и более после лечения; 43% больных имеют в последующем обострение воспалительного процесса; у 1–5% следствием является эктопическая беременность; 10–40% остаются бесплодными [3]. Тяжесть течения ВЗПМ в современных условиях зачастую усугубляется развитием аутоиммунной патологии. В частности, в период обострения у 42,7% женщин репродуктивного возраста определяются циркулирующие антиовариальные антитела (АОА) [4]. Одной из причин формирования аутоиммунного процесса при ВЗПМ является молекулярная мимикрия вследствие общности овариальных и некоторых чужеродных белков (микробных, вирусных) [5]. Формирование АОА как специфического фактора активации аутоиммунных механизмов напрямую связано с длительностью воздействия антигена (инфекта) и частотой обострения ВЗПМ [6]. Хронические воспалительные заболевания внутренних женских половых органов рассматриваются в настоящее время как аутоиммунный процесс, индуцированный инфекцией, но в дальнейшем протекающий как самоподдерживающаяся патологическая реакция [4], а появление циркулирующих АОА считается маркером гипофункции яичников аутоиммунного генеза [4]. Практически у каждой третьей пациентки с ВЗПМ даже после проведения эффективной противовоспалительной терапии и наступления клинического выздоровления сохраняются достоверные критерии формирования аутоиммунного овариального синдрома, что требует продолжения проведения лечебных мероприятий

и после выписки больной из стационара. При этом в настоящее время с целью коррекции нарушений гормональной функции яичников и нормализации менструального цикла рекомендуется использование низкодозированных монофазных эстроген-гестагенных препаратов на протяжении 6 мес, учитывая их способность тормозить рост доминантного фолликула и, следовательно, уменьшать аутоантигенную стимуляцию [7].

## Комбинированные оральные контрацептивы

Применение комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в программе реабилитации после перенесенных ВЗПМ сокращает риск бесплодия в исходе заболевания на 20% и более [8]. КОК назначаются в рассматриваемой ситуации после массивной фармакологической нагрузки в ходе проведения комплексной противовоспалительной терапии. При этом любые побочные действия потенциально применяемого препарата будут восприниматься пациентками крайне негативно. Максимально ожидаемый положительный эффект приема КОК в плане реабилитации после перенесенного ВЗПМ будет давать монофазный низкодозированный КОК, содержащий метаболитически нейтральный гестаген, с отсутствием потребности в метаболизме при первичном прохождении через печень, обладающий 100% биодоступностью, а также высоким профилем безопасности и минимальным количеством побочных явлений при его приеме. Указанным требованиям наиболее полно отвечает комбинация 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадинона ацетата (Белара®) [9]. После перорального применения хлормадинона ацетат быстро всасывается и почти не подвергается первому этапу метаболизма в печени [10]. Поэтому его биодоступность приближается к 100%.

## Безопасность

Вопрос о безопасности применения КОК остается ключевым при любом их назначении, и в первую очередь

это касается риска развития венозных тромбоемболий. Однако риск развития подобных осложнений для Белары наиболее низкий [10, 11]. Нейтралитет в отношении свертывающей системы крови является важным отличием хлормадинона ацетата от гестагенов II поколения, для которых характерно повышение тромбогенного потенциала крови за счет активации протейна С [12]. По мнению J.Bitzer (2005 г.) [13], Белара® имеет выдающийся профиль безопасности в связи с почти полным отсутствием минералокортикоидного и глюкокортикоидного действия и отсутствующего воздействия на метаболизм печени. Практически все исследователи [11, 14], которые оценивали комплаентность при приеме Белары, отмечали высокую эффективность действия и хорошую переносимость препарата, а также констатировали, что он подходит для долгосрочного применения.

**Целью** настоящей работы явилась оценка эффективности и приемлемости применения низкодозированного монофазного эстроген-гестагенного препарата Белара® (этинилэстрадиол 30 мкг + хлормадинона ацетат 2 мг) для профилактики и лечения аутоиммунного оофорита после перенесенного сальпингоофорита.

### Материал и методы

В ходе нерандомизированного клинического исследования с историческим контролем реабилитационные мероприятия с применением комбинации этинилэстрадиол 30 мкг + хлормадинона ацетат 2 мг в течение 6 мес после перенесенного ВЗПМ были проведены 85 пациенткам в возрасте 28,5±3,3 года. Длительность заболевания до поступления в отделение составила (M±δ) 1,8±0,9 дня. Общее состояние при поступлении в стационар было средней степени тяжести у 42 женщин, 39 – удовлетворительное и у 3 – тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена явлениями интоксикации и болевых синдромом. При объективном исследовании у большинства больных наблюдалась выраженная температурная реакция, причем у 22 из них температура тела была выше 38°C, у 40 – находилась в пределах от 37,6 до 38°C и у 23 – не превышала 37,5°C. Клиническая симптоматика и данные общепринятых методов исследования у всех 85 больных соответствовали картине острого сальпингоофорита. При бимануальном исследовании у 52 женщин определялись утолщенные, инфильтрированные, без четких контуров и резко болезненные придатки матки, у 33 пациенток матку и придатки во время первого осмотра пальпировать не удалось из-за напряжения передней брюшной стенки и резкой болезненности при пальпации.

Сальпингит у 25 больных развился на фоне имеющегося дисбиотического состояния влагалища – бактериального вагиноза, вагинального кандидоза. У большинства больных определялись ассоциации условно-патогенных микроорганизмов (*Streptococcus epidermidis*, *Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Corynebacterium*, *Mobiluncus*, *Streptococcus faecalis*, *Staphylococcus haemolyticus*, *Staphylococcus aureus*, *Candida albicans*).

Всем больным была проведена комплексная противовоспалительная терапия, включающая создание лечебно-охранительного режима, назначение антибактериальных, дезинтоксикационных, десенсибилизирующих и обезболивающих препаратов. У всех было достигнуто клиническое выздоровление.

Всем пациенткам было проведено определение содержания АОА с помощью иммуноферментного набора BIOSERV Ovary-Antibody-ELISA (Германия). Содержание АОА оценивалось при достижении клинического выздоровления и после завершения реабилитационных мероприятий.

В качестве контроля были использованы сходные показатели 50 больных аналогичного возраста, которые перенесли ВЗПМ, но в реабилитационных мероприятиях у них не были использованы эстроген-гестагенные препараты. Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. Данные представлены как M±m. Статистически значимыми считали различия, соответствующие  $p < 0,05$ .

Отдаленные результаты проведенной терапии оценивали в течение последующих трех лет.

### Результаты

После проведения комплексной противовоспалительной терапии у всех пациенток основной и контрольной групп наступило клиническое выздоровление. При этом показатели анализа крови, данные бимануального исследования и температурная реакция соответствовали норме. К моменту выписки из стационара показатели содержания АОА у пациенток основной группы составили 8,3±0,7 Е/мл (95% доверительный интервал – ДИ 6,9–9,7 Е/мл), у пациенток группы контроля – 6,9±0,5 Е/мл (95% ДИ 5,9–7,8 Е/мл). Статистически значимой разницы указанных показателей не отмечено ( $p=0,076$ ).

У женщин с выраженными анатомическими изменениями в области придатков содержание АОА достигало 16,8–17,4 Е/мл. Обращает внимание, что у каждой пятой пациентки основной группы показатели АОА к моменту клинического выздоровления превышали нормальные показатели (0–10 Е/мл), что диктовало необходимость продолжения реабилитационных мероприятий и после выписки из стационара.

Через 6 мес, в течение которых пациентки основной группы принимали Белару, показатели АОА у них статистически значимо ( $p=0,005$ ) уменьшились и составили 6,1±0,2 Е/мл (95% ДИ 5,6–6,5 Е/мл). Тогда как у пациенток контрольной группы показатели содержания АОА имели тенденцию к повышению и составили 7,4±0,5 Е/мл (95% ДИ 6,5–8,4 Е/мл), что оказалось статистически значимо выше, чем в основной группе ( $p=0,024$ ). Как правило, все женщины хорошо переносили прием комбинации этинилэстрадиол 30 мкг + хлормадинона ацетат 2 мг на протяжении 6 мес. Ни у одной из них побочных реакций при применении препарата мы не наблюдали, и ни одна женщина не прекратила его прием досрочно.

На этапе амбулаторного лечения для повышения эффективности лечебных мероприятий при наличии титров аутоантител, превышающих 14 Е/мл, дополнительно применяли 1–3 сеанса плазмафереза, который проводился в первую фазу менструального цикла (с 5-го дня) с перерывом 2–7 дней и удалением 30–50% объема циркулирующей плазмы за 1 сеанс.

После проведения указанного курса реабилитации у всех 85 пациенток основной группы восстановился овуляторный менструальный цикл. Критериями его нормализации считались нормальные параметры менструального цикла и данные ультразвукового сканирования на 20–22-й дни цикла (желтое тело не менее 19 мм, толщина эндометрия не менее 10 мм и адекватная секреторная трансформация эндометрия). Ни у одной из представительниц основной группы (при наблюдении за ними в течение 3 лет) рецидивов заболевания зарегистрировано не было. В то же время у 53 из них наступила беременность. Восстановление овуляторного менструального цикла и наступление спонтанной беременности у больных, перенесших острый воспалительный процесс придатков матки, после применения эстроген-гестагенных препаратов связано в данном случае со снижением уровня антиовариальных аутоантител.

Клиническое выздоровление было достигнуто после проведения стационарного лечения также и у всех пациенток группы сравнения. Однако у 8 больных данной группы были зарегистрированы повторные эпизоды заболевания в течение 3 последующих лет. При этом 7 из них вновь потребовалось проведение курса стационарного лечения. Отметим наступление беременности в течение указанного срока только 3 пациентки, тогда как 5 обследовались и лечились по поводу бесплодия. Считали себя практически здоровыми на протяжении года и не предъявляли никаких жалоб 28 пациенток из группы сравнения. В то же время 22 женщины этой группы не считали себя здоровыми и отмечали дискомфортные явления после проведенной терапии: периодические ноющие боли в нижних отделах живота, проявления диспареунии.

### Выводы

Таким образом, опыт применения низкодозированного монофазного эстроген-гестагенного препарата Белара® (этинилэстрадиол 30 мкг + хлормадинона ацетат 2 мг) в программе реабилитационных мероприятий после пере-

несенного сальпингоофорита подтверждает его высокую эффективность и приемлемость для профилактики и лечения аутоиммунного оофорита, что позволяет рекомендовать его назначение молодым пациенткам после перенесенных ВЗПМ.

#### Литература

1. Eckert LO, Lentz GM. Infections of the Lower and Upper Genital Tracts (Vulva, Vagina, Cervix, Toxic Shock Syndrome, Endometritis, and Salpingitis). *Comprehensive Gynecology*, 6th ed. Elsevier Inc 2013: 519–53.
2. Gradison M. Pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician* 2012; 85 (8): 791–6.
3. Derniaux E, Lucereau-Barbier M, Graesslin O. Suivi et conseils apres infections genitales hautes. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 2012; 41 (8): 922–9.
4. Серов ВН, Царегородцева МВ, Кожин АА. Клинико-иммунологические факторы в формировании аутоиммунной овариальной недостаточности воспалительного генеза. *Акуш. и гинекол.* 2007; 6: 28–33.
5. Jaiyeoba O, Soper DE. A practical approach to the diagnosis of pelvic inflammatory disease. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2011. Special issue: Pelvic Inflammatory Disease.
6. Уткин Е.В. Аутоиммунные нарушения у больных с воспалительными заболеваниями придатков матки. *Медицина в Кузбассе.* 2008. Спецвыпуск 4; с. 113–8.

7. Габелова КА, Гззян АМ, Богданова МН. и др. Применение эстрогенов и гестагенов при аутоиммунном оофорите. *Журн. акушерства и женских болезней.* 2003; 52, вып. 1: 49–54.
8. Burkman RT. Oral contraceptives: current status. *Clin Obstet Gynecol* 2001; 44 (1): 62–72.
9. Хамошина МБ, Савельева ИС, Зорина ЕА. и др. Послеабортная реабилитация – грани проблемы: что могут комбинированные оральные контрацептивы. *Гинекология.* 2013; 15 (1): 60–3.
10. Руководство по контрацепции. Под ред. В.Н.Прилепской. 3-е изд. М: МЕДпресс-информ, 2014.
11. Zabradnik HP, Hanjalic-Beck A. Efficacy, safety and sustainability of treatment continuation and results of an oral contraceptive containing 30 mcg ethinyl estradiol and 2 mg chlormadinone acetate, in long-term usage (up to 45 cycles) – an open-label, prospective, noncontrolled, office-based Phase III study. *Contraception* 2008; 77 (5): 337–43.
12. Albenc-Gelas M, Plu-Berouau G, Guillomeau S et al. Impact of progestagen on activated protein C (APC) resistance among users of oral contraceptives. *Thromb Haemost* 2004; 2 (9): 1594–600.
13. Bützer J. Belara – proven benefits in daily practice. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 2005; 10 (Suppl. 1): 19–25.
14. Schramm GA, Schrab G. The efficacy and safety of an oral contraceptive containing chlormadinone acetate: results of a pooled analysis of noninterventional trials in adult and adolescent women. *Contraception* 2011; 84 (4): 390–401.

# Влияние диеногеста на морфофункциональное состояние эндометрия при наружном генитальном эндометриозе

А.М.Герасимов<sup>1</sup>, Л.В.Кулида<sup>2</sup>, Н.С.Брыкин<sup>3</sup>, Р.Н.Горта<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБОУ ВПО Ивановская государственная медицинская академия Минздрава России;

<sup>2</sup>ФГБУ Ивановский НИИ материнства и детства им. В.Н.Городкова Минздрава России;

<sup>3</sup>ГБУЗ ВО Городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Владимир

#### Резюме

В работе исследовалось влияние диеногеста на морфофункциональное состояние эндометрия у больных с наружным генитальным эндометриозом. Показано, что диеногест эффективно купирует болевой синдром у больных с наружным генитальным эндометриозом и улучшает морфофункциональное состояние эндометрия, купирует проявления воспаления в слизистой оболочке матки.

**Ключевые слова:** диеногест, наружный генитальный эндометриоз, эндометрий.

#### Effect of dienogest on endometrial morphology and function with external genital endometriosis

A.M.Gerasimov, L.V.Kulida, N.S.Brykin, R.N.Gorta

#### Summary

In this paper we investigate the effect of dienogest on endometrial morphology and function in patients with external genital endometriosis. It is shown that dienogest is effective in reducing pain in patients with external genital endometriosis and endometrial morphology and function improves, suppresses manifestations of inflammation in the lining of the uterus.

**Key words:** dienogest, external genital endometriosis, the endometrium.

#### Сведения об авторах

Герасимов Алексей Михайлович – д-р. мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, мед. генетики ФГБОУ ВПО ИвГМА

Кулида Людмила Викторовна – д-р мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. патоморфологии и электронной микроскопии ФГБУ ИвНИИ МцД им. В.Н.Городкова

Брыкин Николай Сергеевич – врач акушер-гинеколог гинекологич. отд-ния ГБУЗ ВО ГКБ СМП

Горта Роман Николаевич – врач акушер-гинеколог, зав. гинекологич. отд-нием ГБУЗ ВО ГКБ СМП

#### Введение

В настоящее время первые позиции среди пролиферативных хронических заболеваний женской половой сферы стабильно занимает такое «загадочное» заболевание, как эндометриоз [1]. Поражая в основном генитальный тракт, оно затрагивает практически все органы и системы организма женщины, определяя тем самым довольно широкое разнообразие клинических проявлений [2, 3]. Наиболее частыми симптомами являются тазовая боль и болезненные обильные менструации, нарушения

функций тазовых органов, которые ухудшают качество жизни многих женщин в самом важном периоде их жизни – репродуктивном. Однако особо актуальной остается другая проблема, неотъемлемо сопровождающая эндометриоз, – нарушение репродуктивной функции [4]. Связь бесплодия и эндометриоза обсуждается во многих работах на протяжении всей истории изучения этого заболевания [5]. Однако, несмотря на интенсивное исследование возможных причин развития infertility при эндометриозе, специфические механизмы