

Пролонгированный режим комбинированного орального контрацептива: фокус на профилактику воспалительных заболеваний органов малого таза

Н.И.Тапильская[✉], Р.И.Глушаков

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Россия, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

В статье представлены данные, касающиеся профилактических эффектов комбинированных оральных контрацептивов (КОК) в отношении рисков возникновения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), дополненные современными представлениями о влиянии КОК на состояние цервиковагинального лаваж, зависимости секреции противомикробных пептидов от фазы менструального цикла и приема КОК. Представлены данные метаанализов о снижении рецидивов бактериального вагиноза на фоне приема КОК, а также дано обоснование профилактического действия пролонгированного режима приема Джекс[®] во флекс-картридже в отношении ВЗОМТ у женщин, нуждающихся в контрацепции.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, воспалительные заболевания органов малого таза, бактериальный вагиноз, этинилэстрадиол, дроспиренон.

[✉]tapnatalia@yandex.ru

Для цитирования: Тапильская Н.И., Глушаков Р.И. Пролонгированный режим комбинированного орального контрацептива: фокус на профилактику воспалительных заболеваний органов малого таза. Гинекология. 2017; 19 (1): 15–20.

Prolonged treatment of combined oral contraceptive: a focus on the prevention of inflammatory diseases of the pelvic organs

N.I.Tapilskaya[✉], R.I.Glushakov

Saint Petersburg State Pediatric Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 194100, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Litovskaia, d. 2

The article presents data on preventive effects of combined oral contraceptives (COCs) with respect to the risks of inflammatory diseases of the pelvic organs (pelvic inflammatory disease – PID), complemented by modern ideas about the influence of COCs on the state of cervicovaginal lavage, depending on the secretion of antimicrobial peptides from the phase of the menstrual cycle and the use of COCs. The data meta-analysis to reduce the recurrence of bacterial vaginosis in patients receiving COCs, the justification of the preventive effect of the prolonged mode of Yaz[®] intake in a flex cartridge for PID in women in need of contraception is given.

Key words: combined oral contraceptives, inflammatory diseases of the pelvic organs, bacterial vaginosis, ethinyl estradiol, drospirenone.

[✉]tapnatalia@yandex.ru

For citation: Tapilskaya N.I., Glushakov R.I. Prolonged treatment of combined oral contraceptive: a focus on the prevention of inflammatory diseases of the pelvic organs. Gynecology. 2017; 19 (1): 15–20.

Актуальность воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) обусловлена не только высокой частотой, но и выраженным неблагоприятным влиянием на репродуктивную, менструальную и половую функции женщины. У каждой 5–6-й пациентки острый процесс переходит в хронический с формированием спаечного процесса малого таза, нарушением менструально-овуляторной функции с исходом в женское бесплодие, чаще всего трубно-перитонеального генеза, и последующим риском развития эктопической беременности, а также продолжением заболевания в виде развития стойкого болевого синдрома [25]. По данным шведского исследования, после 1 эпизода ВЗОМТ риск трубного бесплодия составляет 12%, после 2 – 23%, после 3 – 54% [20]. Пациентки с ВЗОМТ в 10 раз чаще, чем в популяции, страдают хроническим болевым синдромом, у них в 6 раз чаще диагностируется эндометриоз, их в 10 раз чаще оперируют по поводу внематочной беременности. Появляющиеся данные о новых рисках связаны с ролью воспаления в канцерогенезе. Например, по данным проспективного исследования (n=95 145, Тайвань) пациентки с ВЗОМТ в анамнезе имели 2-кратный риск возникновения колоректального рака (95% доверительный интервал – ДИ 1,30–3,08) [2].

Новое в патогенезе заболевания

Практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (даже лакто- и бифидобактерии у иммунокомпromетированных пациентов), могут принимать участие в воспалительном процессе органов малого таза. Следует отметить, что, несмотря на неоспоримую роль абсолютных патогенов, в 30–40% случаев ВЗОМТ имеет полимикробную этиологию, где вследствие дисбиотических процессов

происходит формирование вступающих друг с другом в симбиотические отношения с формированием полимикробных пленок и возможным обменом плазмидами патогенности и вирулентности микробных ассоциаций [2].

Научные достижения нового десятилетия меняют существующую парадигму, постулатом которой является идея о том, что при отсутствии заболевания верхние отделы урогенитального тракта (ВОУТ) являются стерильными, а выделение бактерий из них связано с болезнью. Еще в 1990-е годы продемонстрировано, что у 25–30% здоровых пациентов в эндометрии персистируют одна или несколько бактерий, в том числе *Lactobacillus* spp., *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis* и *Enterobacter* spp. [16, 39]. При появлении молекулярно-генетических методов идентификации микробных агентов установлено, что анаэробы и условно-патогенная микробиота присутствуют в ВОУТ у 2 из 3 пациенток [27].

Естественно, что на слизистой каждого анатомического образования урогенитального тракта формируется определенная микробиологическая ниша [55]. В исследовании E.Cicinelli и соавт. общая конкордантность между отделяемым из канала шейки матки и эндометрием составила 33% в пользу эндометрия, при этом наиболее часто (в 69% всех позитивных случаев) в эндометрии выявлялась условно-патогенная микробиота, в частности, стрептококки были выявлены в 27%, кишечная микробиота (*Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*) – в 31% случаев, *Ureaplasma urealyticum* – 10%, *Mycoplasma* spp. – 0,2% [13]. В исследовании A.Swidsinski и соавт. продемонстрирована колонизация микроорганизмами с образованием биопленок не только эндометрия, но и эпителия маточных труб [50].

Если верхние отделы генитального тракта не являются стерильными, что является причиной ВЗОМТ? Этот вопрос

Таблица 1. Контрацептивные и неконтрацептивные эффекты КОК	
Эффекты КОК	Снижение рисков, %
Контрацептивные	
Беременность	>90
Аборт	>90
Эктопическая беременность	>90
Неконтрацептивные	
Нарушения менструального цикла	25–50
Дисменорея	25–50
Анемия	25
Акне, гирсутизм	10–50
ВЗОМТ	50
Ревматоидный артрит	50
Доброкачественные опухоли/заболевания молочной железы	25–50
Доброкачественные опухоли яичника	25
Фолликулярные кисты	25
Злокачественные новообразования яичника	50
Рак эндометрия	50
Колоректальный рак	30

является открытым и малоизученным. Во-первых, сегодня мировое научное сообщество ставит перед собой цель определиться с выбором таксономических групп микроорганизмов, нарушающих гомеостаз того или иного органа, в том числе и репродуктивного. Во-вторых, необходимо определиться с дефиницией того, что клинически представляет собой вызванная инфекционным агентом болезнь. В-третьих, необходимо активное внедрение в клиническую практику маркеров и предикторов генетически детерминированного избыточного иммунного ответа [3].

Слизистая с расположенными в ней элементами иммунной системы нижних отделов урогенитального тракта (НОУТ) и цервикального канала вместе с ненарушенным микробиомом влагалища обеспечивают механическую и иммунологическую защиту от восходящей инфекции, обеспечивая частичный пассаж и/или элиминацию микробных агентов. К элементам врожденного иммунитета, находящегося в эпителии урогенитального тракта, относятся эпителиальные клетки (ЭК), НК-клетки, дендритные клетки (ДК), нейтрофилы, макрофаги, к элементам адаптивного иммунитета – CD4+/CD8+ Т-клетки, Т-клетки, В-клетки [49]. Качественные и количественные характеристики данного «барьера», включая вязкость цервикальной слизи (ЦС), pH влагалища, концентрации электролитов, уровни экспрессии дефензинов, хемокинов клетками иммунной системы и Toll- и NOD-подобных рецепторов в ДК в течение менструального цикла регулируются стероидными и нестероидными гормонами, цитокинами и др., в том числе обеспечивая беспрепятственное проникновение сперматозоидов в период овуляции и предотвращая разрушение blastocysts иммунной системой [55]. Обеспечивающий элиминацию патогенов цервикальный лаваж, включающий уровень секреции воды, электролитов, органических веществ (сахара, аминокислоты, липиды), клеточный состав (лейкоциты, лимфоциты, ЭК), противомикробные белки и иммуноглобулины, протеолитические ферменты и комменсальную микробиоту, также регулируется, в основном, стероидными гормонами [15, 17]. Именно данные изменения, обеспечивающие иммунологическую толерантность в период овуляции, оплодотворения и раннего периода имплантации, могут повышать локальную уязвимость к генитальным инфекциям [1].

Влияние комбинированных оральных контрацептивов на риск ВЗОМТ

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК) обладают доказанными (табл. 1) контрацептивными и неконтра-



цептивными эффектами. Гормональные контрацептивы уменьшают проявления предменструального синдрома, первичной дисменореи и овуляторных болей, снижают риск развития гиперплазии эндометрия, рака эндометрия, рака яичников и колоректального рака, что связано с антипролиферативным влиянием и уменьшением в 2–3 раза доброкачественных опухолей и функциональных кист яичников благодаря антигонадотропному действию [46].

Прием КОК снижает риск развития ВЗОМТ на 50–60% [31], при этом совокупный риск госпитализации по поводу воспалительных заболеваний урогенитального тракта, развития осложненного ВЗОМТ, хирургического вмешательства, эктопической беременности и бесплодия снижается примерно на 50–70% [48]. По обобщенным данным эпидемиологических исследований, риск эктопической беременности снижается на 90% в сравнении с женщинами, не использующими контрацепцию, а риск сальпингоофоритов снижается на 50–80% в сравнении с женщинами, использующими барьерные методы контрацепции или не использующими контрацепцию [42]. Так, в исследовании G.Rubin и соавт. при анализе материалов 738 женщин с ВЗОМТ протективный эффект гормональной контрацепции составил 76% [47].

Развитие протективного эффекта наблюдается сразу, максимальный эффект достигается через 12 мес приема КОК. Кроме того, защита ограничивается текущим использованием препарата и погрешностями его применения [10]. Если на фоне приема КОК развивается инфекционное заболевание органов малого таза, то имеется высокая вероятность снижения степени тяжести ВЗОМТ и развития осложнений [30]. Эти данные подтверждены в ставшем хрестоматийным проспективном наблюдении D.Eschenbach и соавт. (Сиэтл, США) [20].

Протективный эффект гормональной контрацепции ограничен в отношении абсолютных патогенов. Однако многоцентровое (3 клиники Сиэтла, США: Harborview Medical Center, Seattle-King County Sexually Transmitted Disease Clinic, Women's clinic) исследование P.Wolner-Hanssen и соавт. по типу случай–контроль с включением 141 пациентки с верифицированным на основании минимальных критериев ВЗОМТ сальпингоофоритом и/или эндометритом и подтвержденным при выполнении диагностической лапароскопии и/или биопсии эндометрия и 739 отобранных женщин группы сравнения продемонстрировало, что в сравнении с женщинами, использующими другие методы контрацепции, прием КОК снижает риск развития ВЗОМТ в 2 раза (относительный риск – OR 0,51, $p < 0,004$), при этом

Таблица 2. Зависимость секреции противомикробных пептидов от фазы менструального цикла, беременности и приема КОК

Противомикробный пептид	Топическая локализация преимущественной секреции	Клетки-продуценты	Экспрессия в зависимости от фазы менструального цикла			Изменение секреции			Источник
			фолликулярная	овуляторная	лютеиновая	во время беременности	в постменопаузе	при приеме КОК	
α-Дефенсины	ВОУТ, НОУТ, ЦС	Н, Мон, Мф	++++	+	+++	0	0	↑	S.Doerflinger и соавт. [18], M.Klotman и соавт., [35], K.Okumura и соавт. [41], E.Valore и соавт. [52], C.Wira и соавт. [56]
β-Дефенсин-1	ВОУТ, НОУТ, ЦС	ДК, Мон, Мф, ЭК	++++	++	+++	0	0	↓	A.Cole [14], M.Klotman и соавт. [35], K.Orumura и соавт. [41]
β-Дефенсин-2	ВОУТ, НОУТ, ЦС	ДК, Мон, Мф, ЭК	++++	++	++	↓	↓	НД	M.Ghosh [23], M.Klotman и соавт. [35], K.Okumura и соавт. [41], R.Romero и соавт. [45], E.Valore и соавт. [52]
β-Дефенсины-3, 4	ВОУТ, НОУТ, ЦС	ДК, Мон, Мф, ЭК	+++	++	++	0	НД	↓	M.Klotman и соавт. [35], K.Okumura и соавт. [41], S.Rifkin и соавт. [44], R.Romero и соавт. [45], E.Valore и соавт. [52]
Лактоферрин	НОУТ, ЦС	Н	++++	++	+++	НД	НД	↑	A.Cole и соавт. [14], S.Doerflinger и соавт. [18], M.Ghosh [23], R.Romero и соавт. [45], C.Wira и соавт. [56]
Лизоцим	НОУТ, ЦС	Н	+++	+	+++	НД	НД	↑	S.Doerflinger и соавт. [18], M.Ghosh [23], R.Romero и соавт. [45], E.Valore и соавт. [52]
Кателицидин/LL 37	НОУТ, ЦС	Н, ЭК	+	+/-	+++	0	0	↓	L.Frew и соавт. [22], M.Ghosh [23], E.Valore и соавт. [52], C.Wira и соавт. [56]
Серпины A1, A3, B, C	ЦС	ЭК	++	+/-	+	↓	НД	↓	M.Ghosh [23], K.Okumura и соавт. [41], R.Romero и соавт. [45], E.Valore и соавт. [52]
Сурфактант А	ВОУТ	ЭК	+++	++	-	НД	НД	НД	M.Ghosh [23], R.Romero и соавт. [45], E.Valore и соавт. [52], C.Wira и соавт. [56]
Сурфактант D	ВОУТ	ЭК	-	+/-	++	0	НД	0	M.Ghosh [23], R.Romero и соавт. [45], E.Valore и соавт. [52], V.Yarbrough [58]
Тромбоспондин	ВОУТ, НОУТ, ЦС	Мон, Мф, Фб	++	+	+	НД	0	0	D.Abbott [4], A.Cole [14], Y.Kawano [32], E.Valore [52], C.Wira [56], V.Yarbrough [58]
Цистатины А, В	ЦС	ЭК	++	+/-	+	НД	НД	НД	A.Burgener [9], M.Ghosh [23], K.Okumura и соавт. [41]
Элафин/SCALP	ВОУТ, НОУТ, ЦС	Н, ЭК	++	+	++	↓	НД	↑	D.Abbott [4], A.Cole [14], A.Drannik [19], E.Valore [52], C.Wira [56], V.Yarbrough [58]
МР3а/CCL20	ВОУТ, НОУТ, ЦС	ЭК	++	+/-	+	↓	НД	НД	A.Cole [14], M.Chosh [23], M.Chosh и соавт. [24], A.Loureco [37], E.Valore [52]
SLP-1	ВОУТ, НОУТ, ЦС	ЭК	++++	++	+++	НД	↓	НД	A.Cole [14], M.Chosh [23], A.Horne [29], C.Morrison [40], E.Valore [52]

Примечание. Мон – моноциты; Мф – макрофаги; Н – нейтрофилы; Фб – фибробласты; НД – нет данных; МР3а – макрофагальный воспалительный белок-3а; SLP-1 – стромантинподобный белок-1.

при наличии хламидийной инфекции прием КОК снижает риск развития ВЗОМТ: КОК vs не-КОК (ОР 0,22, 95% ДИ 0,08–0,64, $p=0,006$), КОК vs отсутствие методов контрацепции (ОР 0,17, 95% ДИ 0,06–0,53, $p=0,002$), КОК vs другие методы контрацепции (ОР 0,22, 95% ДИ 0,09–1,29, $p=0,1$), КОК vs барьерные методы (ОР 0,24, 95% ДИ 0,05–1,29, $p=0,09$). Таким образом, авторами был сделан вывод о том, что прием КОК обеспечивает протекцию от системного воспалительного ответа, при этом возможно наличие субклинических форм заболевания при распространении инфекции [57].

Основные доказанные механизмы действия протективного действия КОК в отношении гнойно-воспалительных заболеваний верхнего отдела:

- изменение вязкости шеечной слизи, что предотвращает восходящее движение патогенов и препятствует пенетрации инфицированными сперматозоидами [5, 48];
- снижение интенсивности менструальной кровопотери, снижающее механическое перемещение патогенов в маточные трубы и малый таз, а также ограничение «культуральной среды» для инфекционных агентов [5, 45];

- снижение перистальтики маточных труб и интенсивности маточных сокращений, также ограничивающих перемещение патогенов в маточные трубы [30, 46];
- умеренное перемещение цилиндрического эпителия из эндоцервикса на шейку матки при приеме КОК обеспечивает увеличение продукции качественно измененной ЦС, а также повышает клиническую визуализацию цервицитов и выявляемость внутриклеточных агентов при сборе материала для микробиологического исследования [5, 48, 52];
- выравнивание периовуляторного снижения выработки противомикробных дефенсинов (табл. 2), обладающих разными функциями: прямым противомикробным, анти-эндотоксиновым, иммуномодулирующим действием, обеспечивающих хемотаксис, протеазную активность, опсонизацию микробных агентов [14, 18, 23, 35, 41, 45, 52, 56];
- системное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие прогестагенного компонента, что выражается в уменьшении избыточности воспалительного ответа при генерализации инфекции [1];
- прямое или косвенное (за счет антигонадотропного/ антиовуляторного действия) влияние на микробиом и/или

Таблица 3. Влияние КОК на состав отделяемого из влагалища, по данным проспективных исследований

Авторы	Год публикации	Место проведения исследования	Вид исследования	Объем выборки	Влияние КОК
K.Michel и соавт. [38]	2015	США	Перекрестное	84	Снижение количества клеток Лангерганса
B.Guthrie и соавт. [26]	2015	Кения	Перекрестное	228	Нет достоверных изменений
C.Morrison и соавт. [40]	2014	Уганда, Зимбабве	Случай-контроль	832	Повышение уровня провоспалительных цитокинов: ИЛ-1β, ИЛ-6, ИЛ-8, MIP-3α, VEGF и LSP-1

Примечание. ИЛ – интерлейкин, MIP-3α – макрофагальный белок воспаления 3α, VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста, LSP – лейкоцит-специфический белок-1.

Таблица 4. Данные исследований о профилактической роли КОК в отношении рисков рецидивов БВ

Авторы	Вид исследования	Объем выборки	Место проведения исследования	Год публикации	ОР	95% ДИ
E.Calzolari и соавт. [11]	Проспективное популяционное	1314	Рим, Италия	2000	0,43	0,22–0,76
J.Baeten. и соавт. [6]	Проспективное когортное	943	Кения	2001	0,8	0,7–1,0
C.Holzman и соавт. [28]	Перекрестное	494	Мичиган, США	2001	0,5	0,2–0,8
R.Giio и соавт. [25]	Проспективное когортное	5559	Турин, Италия	2004	0,75	0,56–1,01
S.Cauci, J.Culhane [12]	Когортное	265	Филадельфия, США	2007	0,49	0,29–0,80
M.Riggs и соавт. [43]	Проспективное	3620	Бирмингем, Алабама, США	2007	0,76	0,63–0,90
S.Rifkin и соавт. [44]	Ретроспективное когортное	330	Балтимор, США	2009	0,66	0,39–1,10
C.Tibaldi и соавт. [51]	Проспективное популяционное	27 172	Турин, Италия	2009	0,69	0,56–0,85
C.Bradshaw и соавт. [8]	Параллельный анализ при отборе пациентов для двойного слепого плацебо-контролируемого исследования	404	Мельбурн, Австралия	2013	0,6	0,4–0,9

локальный иммунитет (см. рисунок), что обеспечивает усиление барьерных свойств НОУТ [8, 45, 49].

Вопрос об изменении состава влагалищного секрета (количество эффекторных клеток, уровни цитокинов) при использовании КОК находится в процессе накопления научных знаний и до настоящего времени содержит достаточно противоречивые сведения (табл. 3).

КОК и риск развития бактериального вагиноза

Персистенция БВ-ассоциированной факультативной и облигатной анаэробной микробиоты в разных отделах генитального тракта в несколько раз увеличивает риск реализации ВЗОМТ. К настоящему времени накоплено значимое количество эпидемиологических и клинико-микробиологических данных, свидетельствующих о протективной роли КОК в отношении бактериального вагиноза – БВ (табл. 4). Также имеется 3 метаанализа, которые отвечают на вопрос о корреляционных взаимоотношениях между использованием гормональной контрацепции и наличием БВ [7, 53, 54]. По данным метаанализа C.Bradshaw и R.Brotman, использование гормональной контрацепции коррелирует с достоверно более низкой распространенностью БВ (ОР 0,73, 95% ДИ 0,68–0,78) [7]. В одном из метаанализов 3 исследования демонстрируют снижение рисков развития БВ на 10–20% у женщин, использующих КОК [53]. Аналогичным образом метаанализ, включающий 55 исследований, показал 25% снижение распространенности БВ при использовании гормональной контрацепции [54]. Таким образом, имеются доказательства высокого уровня надежности, которые определяют, что использование гормональной контрацепции снижает риск развития БВ.

Структурно-функциональная перестройка определенных отделов генитального тракта, препятствующая восхождению инфекции, а также системное противовоспалительное действие прогестагенного компонента при увеличении выявляемости цервицитов у некоторых пациентов приводят к снижению иммунологического ответа на восходящую инфекцию. Однако женщины, использующие пероральные гормональные контрацептивы, на фоне которых имеются нарушения менструальноподобной реакции вплоть до кровотечения прорыва, подлежат обязательному скринингу на инфекции, передаваемые половым путем, и БВ, так как протективное действие КОК в отношении вос-

ходящей инфекции может маскировать эндометрит и другие субклинические ВЗОМТ.

Обоснование профилактического действия Джес® во флекс-картридже в отношении ВЗОМТ у женщин, нуждающихся в контрацепции

Инновационный КОК Джес® во флекс-картридже, обеспечивающий использование гибкого режима с контролем кровотечений, сочетает в себе высокие контрацептивные эффекты и уникальную возможность увеличения длительности менструального цикла при возможности контролировать развитие прорывных кровотечений во время цикла с учетом собственных предпочтений. Женщины получают этинилэстрадиол/дроспиренон на протяжении вариабельного числа циклов (минимум – 3, максимум – 13 за 1 календарный год), при этом циклы отделяются друг от друга 4-дневным интервалом, на протяжении которого приема таблеток не осуществляется. При данном режиме использования в начале приема таблетки принимаются непрерывно на протяжении как минимум 24 дней («обязательная фаза») и, таким образом, минимальная длина цикла составляет 28 дней. После обязательной фазы прием препарата продолжается еще на протяжении максимум 120 последовательных дней, т.е. максимальная длина цикла составляет 124 дня). После каждого из 4-дневных интервалов без приема таблеток начинается новый цикл, в котором длительность периода приема таблеток составляет от 24 дней (минимум) до 120 дней (максимум) [33].

Согласно результатам открытого многоцентрового (37 центров, расположенных в Германии, Канаде и Нидерландах) рандомизированного контролируемого исследования III фазы клинических исследований (ClinicalTrials.gov NCT00266032) гибкого пролонгированного режима применения этинилэстрадиола 20 мкг/дроспиренона 3 мг с контролем кровотечений во время цикла (прием активных таблеток на протяжении 24–120 дней с последующим 4-дневным интервалом без приема препарата) сопровождается достоверным снижением числа дней, на которые приходится кровотечения (кровянистые выделения) из влагалища, и меньшим числом эпизодов кровотечений отмены по сравнению с приемом той же комбинации гормональных средств в стандартном 28-дневном режиме. Следует отметить, что число дней, на которые приходились

кровянистые выделения из влагалища, было меньше даже в сравнении с приемом той же комбинации в фиксированном пролонгированном 124-дневном режиме: 120 дней непрерывного приема активных таблеток с последующим 4-дневным интервалом без приема таблеток [34].

Разработка препарата Джес® во флекс-картридже связана с социокультурным феноменом постиндустриального мира: в высокоразвитых странах до 59% женщин в возрасте от 15 до 49 были заинтересованы в применении режима, позволяющего избежать ежемесячных менструальных кровотечений [53], так как согласно опросу большинство респондентов отмечают, что менструальные кровотечения оказывают влияние на их половую жизнь, работу и занятия спортом [21]. При этом до 46% женщин предпочли бы, чтобы менструаций вообще не было [36]. В целом большая часть женщин считает менструальные кровотечения болезненными и неудобными. Многие желают уменьшить частоту менструальных кровотечений и иметь возможность снизить выраженность жалоб, сопровождающих ежемесячные кровотечения и ассоциированных с предменструальным синдромом, улучшив личную гигиену и качество жизни [21, 36]. Свобода принятия решения о том, когда именно начнется менструальное кровотечение, также весьма важна для женщин; согласно имеющимся данным, женщины, использующие КОК, отклоняются от рекомендованной схемы приема, чтобы не допустить кровотечений в определенные важные для них дни, а также во время отпуска и/или на выходных [53].

При пролонгированном режиме приема КОК можно отметить, что удлинение смоделированного «менструального цикла» с отсутствием перiovуляторных структурно-функциональных изменений, снижение интенсивности менструальной кровопотери и увеличение суммарного действия прогестагенного компонента как лекарственного агента с потенциальными противовоспалительными свойствами повышает протективный потенциал в отношении риска ВЗОМТ. Также планирование и определенная свобода принятия решения о времени менструального кровотечения позволяет избежать менструальноподобной реакции в периоды, когда отсутствует полноценная возможность соблюдения необходимых мер гигиены (поездки, авиаперелеты, командировки, спортивные соревнования и др.).

Литература/References

1. Корхов ВВ, Татильская НИ. Гестагены в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей. СПб.: СпецЛит, 2005. / Korkhov VV, Tapil'skaia NI. Gestageny v akusbersko-ginekologicheskoi praktike: rukovodstvo dlia vrachei. SPb.: SpetsLit, 2005. [in Russian]
2. Савичева АМ и др. Инфекционно-воспалительные заболевания в акушерстве и гинекологии. Под ред. Э.К.Айламязяна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. / Savicheva AM. i dr. Infektsionno-vozpaliitel'nye zabolevaniia v akusberstve i ginekologii. Pod red. E.K.Ailamaziana. M.: GEOTAR-Media, 2016. [in Russian]
3. Татильская НИ, Карпеев СА, Кузнецова ИВ. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза. Гинекология. 2014; 16 (1): 104–9. / Tapil'skaia NI, Karpeev SA, Kuznetsova IV. Subclinical inflammatory diseases of the pelvic organs: chronic endometritis. 2014; 16 (1): 104–9. [in Russian]
4. Abbott DS, Cbin-Smith EC, Seed PT et al. Raised trappin2/elafin protein in cervico-vaginal fluid is a potential predictor of cervical shortening and spontaneous preterm birth. PLoS One 2014; 9: e100771.
5. Andrist LC, Arias RD, Nucatola D et al. Women's and providers' attitudes toward menstrual suppression with extended use of oral contraceptives. Contraception 2004; 70: 359–63.
6. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. Am J Obstet Gynecol 2001; 185 (2): 380–5.
7. Bradshaw CS, Brotman RM. Making inroads into improving treatment of bacterial vaginosis—striving for long-term cure. BMC Infect Dis 2015; 15 (1): 292.
8. Bradshaw CS, Vodstrcil LA, Hocking JS et al. Recurrence of bacterial vaginosis is significantly associated with posttreatment sexual activities and hormonal contraceptive use. Clin Infect Dis 2013; 56 (6): 777–86.

9. Burgener A, Rabman S, Abmad R et al. Comprehensive proteomic study identifies serpin and cystatinantiproteases as novel correlates of HIV-1 resistance in the cervicovaginal mucosa of female sex workers. J Proteome Res 2011; 10: 5139–49.
10. Burkman RT. Oral contraceptives: current status. Clin Obstet Gynecol 2001; 44 (1): 62–72.
11. Calzolari E, Masciangelo R, Milite V, Verteramo R. Bacterial vaginosis and contraceptive methods. Int J Gynecol Obstet 2000; 70 (3): 341–6.
12. Cauci S, Culbane JF. Modulation of vaginal immune response among pregnant women with bacterial vaginosis by Trichomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Neisseria gonorrhoeae, and yeast. Am Journal Obstet Gynecol 2007; 196 (2): 133–e1.
13. Cicinelli E, Ballini A, Marinaccio M et al. Microbiological findings in endometrial specimen: our experience. Arch Gynecol Obstet 2012; 285 (5): 1325–9.
14. Cole AM. Innate host defense of human vaginal and cervical mucosae. Curr Top Microbiol Immunol 2006; 306: 199–230.
15. Cole AM, Cole AL. Antimicrobial polypeptides are key anti-HIV-1 effector molecules of cervicovaginal host defense. Am J Reprod Immunol 2008; 59: 27–34.
16. Cowling P, McCoy DR, Marshall RJ et al. Bacterial colonization of the nonpregnant uterus: a study of pre-menopausal abdominal hysterectomy specimens. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1992; 11 (2): 204–5.
17. Dasari S, Peretra L, Reddy AP et al. Comprehensive proteomic analysis of human cervical-vaginal fluid. J Proteome Res 2007; 6: 1258–68.
18. Doerflinger SY, Throop AL, Herbst-Kralovetz MM. Bacteria in the vaginal microbiome alter the innate immune response and barrier properties of the human vaginal epithelia in a species-specific manner. J Infect Dis 2014; 209: 1989–99.
19. Drammik AG, Nag K, Sallenave JM, Rosentbal KL. Antiviral activity of trappin-2 and elafin in vitro and in vivo against genital herpes. J Virol 2013; 87: 7526–38.
20. Eschenbach DA, Harnisch JP, Holmes KK. Pathogenesis of acute pelvic inflammatory disease: role of contraception and other risk factors. Am J Obstet Gynecol 1977; 128 (8): 838–50.
21. Ferrero S, Abbamonte LH, Giordano M et al. What is the desired menstrual frequency of women without menstruation-related symptoms? Contraception 2006; 73: 537–41.
22. Frew L, Makieva S, McKinlay AT et al. Human cathelicidin production by the cervix. PLoS One 2014; 9: e103434.
23. Ghosh M. Secreted mucosal antimicrobials in the female reproductive tract that are important to consider for HIV prevention. Am J Reprod Immunol 2014; 71: 575–88.
24. Ghosh M, Shen Z, Schaefer TM et al. CCL20/MIP3alpha is a novel anti-HIV-1 molecule of the human female reproductive tract. Am J Reprod Immunol 2009; 62: 60–71.
25. Grio R, Latino MA, Leotta E et al. Sexually transmitted diseases and pelvic inflammatory disease. Minerva ginecologica 2004; 56 (2): 141–7.
26. Gutbrie BL, Introini A, Roxby AC et al. Depot medroxyprogesterone acetate use is associated with elevated innate immune effector molecules in cervicovaginal secretions of HIV-1-uninfected women. J Acquir Immune Defic Syndr 2015; 69 (1): 1–10.
27. Hebb JK, Cohen CR, Astete SG et al. Detection of novel organisms associated with salpingitis, by use of 16S rDNA polymerase chain reaction. J Infect Dis 2004; 190 (12): 2109–20.
28. Holzman C, Leventhal JM, Qiu H et al. Grp BVS. Factors linked to bacterial vaginosis in nonpregnant women. Am J Public Health 2001; 91 (10): 1664–70.
29. Horne AW, Stock SJ, King AE. Innate immunity and disorders of the female reproductive tract. Reproduction 2008; 135: 739–49.
30. Huber JC, Bentz EK, Ott J, Tempfer CB. Non-contraceptive benefits of oral contraceptives. Exp Opin Pharmacother 2008; 9 (13): 2317–25.
31. Kaunitz AM. Oral contraceptive health benefits: perception versus reality. Contraception 1999; 59 (Suppl. 1): 29S–33S.
32. Kawano Y, Nakamura S, Nasu K et al. Expression and regulation of thrombospondin-1 by human endometrial stromal cells. Fertil Steril 2005; 83: 1056–9.
33. Klipping C, Duijkers I, Fortier MP et al. Long-term tolerability of ethinylestradiol 20 g/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: results from a randomised, controlled, multicentre study. J Fam Plann Reprod Health Care 2012; 38: 84–93.
34. Klipping C et al. Contraceptive efficacy and tolerability of ethinylestradiol 20 g/drospirenone 3 mg in a flexible extended regimen: an open-label, multicentre, randomised, controlled study. J Fam Plann Reprod Health Care 2012; 38: 73–83.

35. Klotman ME, Chang TL. Defensins in innate antiviral immunity. *Nat Rev Immunol* 2006; 6: 447–56.
36. Legro RS, Pauli JG, Kunselman AR et al. Effects of continuous versus cyclical oral contraception: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 420–9.
37. Lourenco AG, Komesu MC, Machado AA et al. Semen lactoferrin promotes CCL20 production by epithelial cells: involvement in HIV transmission. *World J Virol* 2014; 3: 11–7.
38. Michel KG, Huijbregts RP, Gleason JL et al. Effect of hormonal contraception on the function of plasmacytoid dendritic cells and distribution of immune cell populations in the female reproductive tract. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2015; 68 (5): 511–8.
39. Moller BR, Kristiansen FV, Thorsen P et al. Sterility of the uterine cavity. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74 (3): 216–9.
40. Morrison C, Fichorova RN, Mauck C et al. Cervical inflammation and immunity associated with hormonal contraception, pregnancy, and HIV-1 seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2014; 66 (2): 109–17.
41. Okumura K, Ikeda S, Ogawa H. Host defense (antimicrobial) peptide, human beta-defensin-3, improves the function of the epithelial tight-junction barrier in human keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2014; 134: 2163–73.
42. Peterson HB, Lee NC. The health effects of oral contraceptives: Misperceptions, controversies, and continuing good news. *Clin Obstet Gynecol* 1989; 32: 339–55.
43. Riggs M, Klebanoff M, Nansel T et al. Longitudinal association between hormonal contraceptives and bacterial vaginosis in women of reproductive age. *Sex Transm Dis* 2007; 34 (12): 954–9.
44. Rifein SB, Smith MR, Brotman RM et al. Hormonal contraception and risk of bacterial vaginosis diagnosis in an observational study of women attending STD clinics in Baltimore, MD. *Contracept* 2009; 80 (1): 63–7.
45. Romero R, Hassan SS, Gajer P et al. The composition and stability of the vaginal microbiota of normal pregnant women is different from that of non-pregnant women. *Microbiome* 2014; 2: 4.
46. Ruan X, Mueck AO. Oral contraception for women of middle age. *Maturitas* 2015; 82 (3): 266–70.
47. Rubin GL, Ory HW, Layde PM. Oral contraceptives and pelvic inflammatory disease. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 144 (6): 630–5.
48. Schindler AE. Non-Contraceptive Benefits of Oral Hormonal Contraceptives. *Int J Endocrinol Metab* 2013; 11 (1): 41–7.
49. Sharma H, Tal R, Clark NA, Segars JH. Microbiota and pelvic inflammatory disease. *Semin Reprod Med* 2014; 32: 43–9.
50. Swidsinski A, Verstraelen H, Loening-Baucke V et al. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis. *PLoS One* 2013; 8 (1): e53997.
51. Tibaldi C, Cappello N, Latino MA et al. Vaginal and endocervical microorganisms in symptomatic and asymptomatic non pregnant females: risk factors and rates of occurrence. *Clin Microbiol Infect* 2009; 15 (7): 670–9.
52. Valore EV, Park CH, Icreti SL, Ganz T. Antimicrobial components of vaginal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 561–8.
53. Van de Wijgert JH, Verwijs MC, Turner AN, Morrison CS. Hormonal contraception decreases bacterial vaginosis but oral contraception may increase candidiasis: implications for HIV transmission. *AIDS* 2013; 27 (13): 2141–53.
54. Vodstrcil LA, Hocking JS, Law M et al. Hormonal contraception is associated with a reduced risk of bacterial vaginosis: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013; 8 (9): e73055.
55. Wira CR, Fabey JV, Gbosh M et al. Sex hormone regulation of innate immunity in the female reproductive tract: the role of epithelial cells in balancing reproductive potential with protection against sexually transmitted pathogens. *Am J Reprod Immunol* 2010; 63: 544–65.
56. Wira CR, Veronese F. Hormone regulation of the mucosal environment in the reproductive tract and the prevention of HIV infection. *Am J Reprod Immunol* 2014; 71: 487–9.
57. Wøhner-Hanssen P, Eschenbach DA, Paavonen J et al. Decreased risk of symptomatic chlamydial pelvic inflammatory disease associated with oral contraceptive use. *JAMA* 1990; 263 (1): 54–9.
58. Yarbrough VL, Winkle S, Herbst-Kralovetz MM. Antimicrobial peptides in the female reproductive tract: a critical component of the mucosal immune barrier with physiological and clinical implications. *Human Reproduction Update* 2015; 21 (3): 353–77.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тапильская Наталья Игоревна – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии, проф. каф. онкологии, детской онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО СПбГПМУ. E-mail: tapnatalia@yandex.ru

Глушаков Руслан Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. фармакологии и доказательной медицины (с курсом клинической фармакологии) ФГБОУ ВО СПбГПМУ