

Сложные вопросы комбинированной гормональной контрацепции

В.Н. Прилепская, Л.Л. Бостанджян ✉

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самым эффективным и популярным методом предохранения от нежелательной беременности. Низкое использование гормональных контрацептивов зачастую обусловлено боязнью развития побочных эффектов из-за существующих мифов. К сложным вопросам, наиболее часто возникающим у врачей и пациентов при выборе КОК, относятся: вопросы о риске развития тромбозов, риск развития онкологических заболеваний, влияние на фертильность после применения КОК, применение КОК при COVID-19 и др. КОК высокоэффективны, хорошо изучены, и риски при их приеме, пусть даже минимальные, вполне понятны и отражены в инструкции по применению препаратов и их можно избежать при правильном применении.

Ключевые слова: комбинированные оральные контрацептивы, эстетрол, венозная тромбоэмболия, рак, COVID-19

Для цитирования: Прилепская В.Н., Бостанджян Л.Л. Сложные вопросы комбинированной гормональной контрацепции. Гинекология. 2023;25(2):251–257.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202245

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2023 г.

REVIEW

Complex questions about combined hormonal contraception: A review

Vera N. Prilepskaya, Lana L. Bostandzhian ✉

Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Combined oral contraceptives (COCs) containing synthetic analogs of sex steroids are considered the most effective and popular method of contraception worldwide. The low rate of hormonal contraceptive use is often because of the fear of side effects due to existing myths. Complex questions that most often arise among doctors and patients when choosing COCs include the risk of thrombosis and cancer, the effect on fertility after the use of COCs, the use of COCs in patients with COVID-19, etc. COCs are highly effective, well-studied, and pose minimal risks that are well understood, described in the labels, and can be avoided with proper use.

Keywords: combined oral contraceptive, venous thromboembolism, estetrol, cancer, COVID-19

For citation: Prilepskaya VN, Bostandzhian LL. Complex questions about combined hormonal contraception: A review. Gynecology. 2023;25(2):251–257.

DOI: 10.26442/20795696.2023.2.202245

Гормональная контрацепция, несомненно, является величайшим достижением медицины, 200 крупнейших историков мира считают, что ни теория относительности Эйнштейна, ни компьютеры и интернет не произвели такого мощного влияния на общество XX в., как контрацептивная таблетка, позволяющая признать абсолютно надежную защиту от нежелательной беременности.

На сегодняшний день комбинированные оральные контрацептивы (КОК), содержащие синтетические аналоги половых стероидов, во всем мире считаются самым эффективным и популярным методом предохранения от нежелательной беременности. Создание и разработка все более современных методов гормональной контрацепции является важным шагом в развитии репродуктивной медицины.

Более 150 млн женщин во всем мире используют гормональную контрацепцию в настоящее время [1]. В последние

годы число женщин, желающих использовать современные методы контрацепции, растет, однако многие из них не имеют доступа к информации о существующих эффективных методах и правилах их применения, используя малоэффективные методы контрацепции.

Низкое использование комбинированных гормональных контрацептивов (КГК) зачастую обусловлено боязнью развития побочных эффектов из-за существующих мифов. КОК хорошо изучены и высокоэффективны, и риски при их приеме, пусть даже минимальные, вполне понятны и отражены в инструкции по применению препаратов, их можно избежать при правильном применении.

В частности, при назначении КГК главным вопросом как для пациентов, так и для врачей является надежность и безопасность метода контрацепции.

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Бостанджян Лана Лаврентьевна** – канд. мед. наук, врач научно-поликлинического отд-ния ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: lana-bos@mail.ru; ORCID: 0009-0006-0141-8240

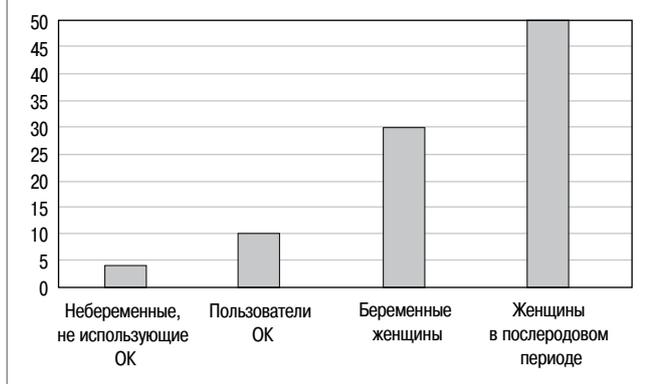
Прилепская Вера Николаевна – д-р мед. наук, проф., рук. научно-поликлинического отд-ния, зам. дир. по научной работе ФГБУ «НМИЦ АПП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: vprilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

✉ **Lana L. Bostandzhian** – Cand. Sci. (Med.), Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: lana-bos@mail.ru; ORCID: 0009-0006-0141-8240

Vera N. Prilepskaya – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: vprilepskaya@oparina4.ru; ORCID: 0000-0002-7643-8346

Рис. 1. Риск венозных тромбозов в разных группах пациенток [8].

Fig. 1. The risk of venous thrombosis in different groups of patients [8].



К сложным вопросам, наиболее часто возникающим у врачей и пациентов при выборе КОК, относятся:

- риск развития тромбозов;
- риск развития онкологических заболеваний;
- влияние на фертильность после применения КОК и др.

Основным документом, регламентирующим применение гормональной контрацепции, являются «Критерии приемлемости методов контрацепции Всемирной организации здравоохранения» [2], в которых указана возможность применения тех или иных методов контрацепции при различных сопутствующих заболеваниях или соматических состояниях. Согласно данным критериям возраст от менархе до 40 лет относится к категории 1 приемлемости – т.е. у женщин этой возрастной группы нет ограничений к применению метода. Возраст старше 40 лет относится к категории 2 – т.е. в этом возрасте преимущества метода в целом превосходят риск. В большинстве случаев метод можно использовать.

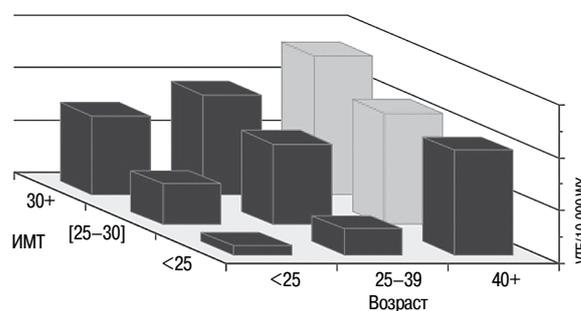
В России в 2012 г. на базе ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова» совместно с Институтом здоровья семьи созданы национальные клинические рекомендации, адаптированные к критериям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ). Однако с 2015 по 2022 г. произошли глобальные изменения в мире в целом и в медицине в частности: появились новые контрацептивные средства, изменилась парадигма длительной контрацепции, изданы обновленные рекомендации, одобренные Минздравом России, по ведению пациенток с аномальными маточными кровотечениями, эндометриозом, миомой матки (ММ), фиброзно-кистозной мастопатией и синдромом поликистозных яичников. Кроме того, мир столкнулся с пандемией COVID-19 и ее последствиями. В этой связи встал вопрос о создании новых рекомендаций. Весной 2022 г. на пленарном заседании ведущих экспертов России по проблеме контрацепции и репродуктивного здоровья национальные рекомендации пересмотрены и адаптированы к новым условиям жизни на основании документа ВОЗ 2015 г. [3, 4].

Влияют ли КОК на риск развития венозной тромбоэмболии?

Все КОК могут способствовать некоторому повышению риска развития венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Но это редкое явление наблюдается в 1–2 случаях на 10 тыс. женщин [5]. По данным метаанализа, опубликованного в 2013 г., частота ВТЭ у женщин, не использующих гормональную контрацепцию, составляет от 1,9 до 3,7 случая на 10 тыс. женщин. У женщин, принимающих КОК, риск ВТЭ повышается и составляет от 2,9 до 4,3 случая на 10 тыс. женщин [6].

Рис. 2. EURAS. Возрастающее влияние возраста и индекса массы тела на риск ВТЭ у пользователей КОК*

Fig. 2. EURAS. The increasing effect of age and body mass index on the risk of venous thromboembolism (VTE) in combined oral contraceptive users.

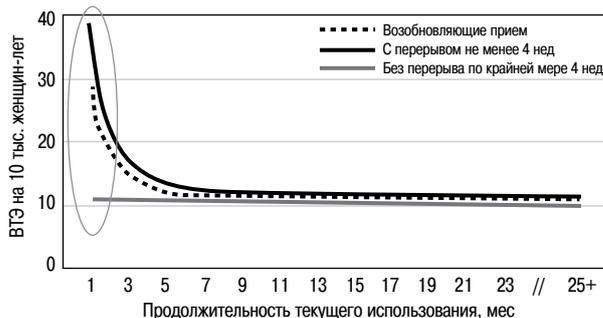


*Подсчет риска на основе 115 случаев ВТЭ среди 116 женщин-лет приема.

Рис. 3. Частота ВТЭ vs продолжительность приема.

Fig. 3. Frequency of VTE vs duration of use.

Известные факторы риска развития ВТЭ у получающих КОК: непрерывное использование против прерванного приема (основано на 259 696 женщин-лет наблюдения, и 220 подтвердили случаи ВТЭ).



Это, в частности, значительно меньше, чем риск тромбозов, например, при беременности или в раннем послеродовом периоде, где он составляет, по разным данным, 29–300 случаев на 10 тыс. женщин (рис. 1). Контрацепция незначительно повышает риск венозной тромбоэмболии.

При этом риск развития ВТЭ зависит от ряда факторов, таких как доза эстрогена, длительность применения, возраст, повышение массы тела, генетические мутации, влияющие на коагуляцию, неблагоприятные наследственность и личный анамнез по ВТЭ, иммобилизация (оперативное вмешательство, травма), длительные перелеты (рис. 2). По мере длительности использования гормональной контрацепции риск развития ВТЭ уменьшается [7].

По данным J. Dinger и соавт. (2010 г.), риск развития ВТЭ присутствует в самом начале использования КОК или при возобновлении приема КОК после перерыва более 4 нед или же при переходе на другой КОК [8, 9], тогда как переход на другие КОК без перерыва по крайней мере менее 4 нед, не связан с повышением риска ВТЭ (рис. 3).

В состав КОК традиционно входят эстрогеновый и прогестероногенный компоненты. Эстрогены необходимы для стабилизации состояния эндометрия, регулирования менструальных кровотечений и подавления развития фолликулов. Чаще всего эстрогеновый компонент КОК представлен этинилэстрадиолом (ЭЭ) в комбинации с различными прогестинами; однако присущее этому препарату влияние на функцию печени и состояние эндотелия в редких случа-

ях может служить причиной возникновения венозных или артериальных тромбозов. С целью минимизации возможности развития этого побочного эффекта с 2009 г. начата разработка КОК, содержащих эстроген.

В 2021 г. Европейское агентство лекарственных средств и Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США одобрили появление нового КОК с первым селективным эстрогеном эстетролом (Е4) и дроспиреноном (ДРСП).

Применение Е4 в качестве компонента КОК целесообразно, поскольку его двойной эффект в отношении рецепторов эстрогена обуславливает многочисленные преимущества [10]. Е4 – это натуральный человеческий эстроген, в норме образующийся в печени плода человека, впервые обнаруженный в моче беременных в 1965 г. Он образуется только во время беременности и поступает в кровеносную систему женщины через плаценту. Как показывают современные исследования, Е4 – это эстроген, обладающий уникальным профилем активации рецепторов ER α . Е4 активизирует ядерные ER α , но в отличие от других эстрогенов является антагонистом мембранных ER α . На основании фармакологического профиля Е4 можно классифицировать как первый натуральный эстроген с селективным действием на ткани (Natural Estrogen with Selective Action in Tissues – NEST). NEST-активизм Е4 обусловлена его уникальным двойным механизмом действия. Замещение ЭЭ на эстроген способствует изменению и уменьшению выраженности риска тромбоэмболических осложнений [11]. Е4 представляет собой многообещающий вариант в качестве компонента КОК. В исследованиях *in vitro* и *in vivo* изучено его влияние на параметры системы гемостаза. В исследованиях применения новых Е4-содержащих КОК у людей С. Kluff и соавт. [12] оценивали влияние 3 мг ДРСП в комбинации с 5 или 10 мг Е4 по сравнению с препаратом, содержащим 20 мг ЭЭ/3 мг ДРСП. По истечении 3 мес эффект Е4-содержащих препаратов был существенно менее выраженным. На фоне обеих комбинаций Е4 отмечено снижение уровня D-димера при отсутствии влияния на уровень антитромбина, активность протеина S или резистентность активированного протеина C; также применение комбинации 5 мг Е4/ДРСП ассоциировалось со снижением уровня фрагментов протромбина 1+2. Таким образом, можно утверждать, что Е4/ДРСП обладает существенно меньшей эстрогенной активностью в отношении гепатоцитов и эндотелия сосудов по сравнению с ЭЭ/ДРСП [13].

Обычно прием КОК рассматривают как фактор риска, повышающий вероятность тромботических осложнений именно за счет влияния эстрогенного компонента. Однако в настоящее время все чаще обсуждается оценка риска гестагенного компонента в составе КОК или менопаузальной гормональной терапии.

Гестагенный компонент современных контрацептивов представлен в основном гестагенами III поколения (дезогестрел, гестоден, норгестимат), хотя в состав некоторых современных оральных контрацептивов (ОК) входит гестаген II поколения (левоноргестрел). В основном эти гестагены относятся к синтетическим прогестинам класса гонанов, которые отличаются высокоактивными и избирательными гестагенными свойствами за счет наличия в их структуре этильной группы в 13-м положении II стероидного кольца. Все гестагены III поколения относятся к препаратам с высоким индексом селективности и характеризуются низкой андрогенной активностью и высокой избирательностью к прогестероновым рецепторам. Особое место среди КОК занимают препараты, содержащие в качестве гестагенного компонента ДРСП, который является производным

17 α -спиронолактона, а по своим фармакологическим свойствам максимально приближен к эндогенному прогестерону и оказывает гестагенное, антиандрогенное и антиминералокортикоидное действие [14].

В глобальном международном наблюдательном исследовании (INAS-OC), проведенном в США и 6 европейских странах (Австрия, Хорватия, Германия, Италия, Польша и Швеция) с участием более 85 тыс. женщин с целью изучения влияния КОК на риск тромбозов, показано, что частота подтвержденных случаев ВТЭ на фоне приема гормональных контрацептивов с ДРСП и других КОК была сопоставимой [15].

По данным Кокрановского обзора (2014 г.), риск развития венозного тромбоза при применении КОК, содержащих 30–35 мг ЭЭ и гестогена, дезогестрела, ципротерона ацетата и ДРСП, был одинаковым, но у препарата, содержащего левоноргестрел, риск был на 50–80% ниже.

По данным исследований, среди женщин с варикозным расширением вен частота ВТЭ несколько выше при приеме КГК по сравнению с женщинами, не принимавшими гормональную контрацепцию, однако данное различие статистически незначимо [16, 17]. По данным популяционного когортного исследования, проведенного среди пациенток старше 40 лет, после 5 лет приема КОК или заместительной гормональной терапии показано, что гормональная контрацепция и заместительная гормональная терапия не влияют на риск возникновения варикозного расширения вен [18].

Риск ВТЭ существенно зависит от возраста, и в период от 20 до 40 лет он удваивается. Большинство исследований, проведенных в последнее время, убедительно показали, что возраст является дополнительным фактором риска тромботических осложнений при применении КГК. Очевидно, что этот факт важен при выборе метода контрацепции.

Кроме того, при выборе контрацепции врачам необходимо помнить о том, что наследственная тромбофилия – важный фактор, влияющий на риск тромботических осложнений у женщин, принимающих КГК. В последних рекомендациях ВОЗ (2015 г.) отмечено, что прием КОК женщинами с тромбофилическими мутациями ассоциирован с неприемлемым риском для их здоровья.

КОК и COVID-19

Учитывая высокий риск тромботических осложнений у пациентов с COVID-19, вопрос о применении КГК был наиболее актуальным.

За время пандемии взгляды на эту проблему менялись, и в большинстве стран созданы свои национальные рекомендации по ведению этих пациентов. Имеются данные, что применение КОК может привести к более легкому течению новой коронавирусной инфекции. Эстрогены обеспечивают снижение уровня ренина и экспрессии рецептора ангиотензина II, стимулируют активность ангиотензинпревращающего фермента 2 в клетках эндотелия, способствуя противотромботическому, сосудорасширяющему, противовоспалительному эффектам, снижая активность провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ)-6, 1 β , фактора некроза опухоли α [19]. Прогестагены так же, как и эстрогены, оказывают NO-индуцирующее действие, хотя снижают антиоксидантный эффект эстрогенов и усиливают продукцию активных форм кислорода. Ингибируется выработка провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β и 12) макрофагами и дендритными клетками, что приводит к снижению гипертвета иммунной системы и профилактике цитокинового шторма при COVID-19.

У пациентов с COVID-19 повышение коагуляции связано с массивным повреждением эндотелия сосудов (так называ-

Таблица 1. Риск рака среди «когда-либо» и «никогда» пользователей ОК в Королевском колледже врачей общей практики. Исследование оральной контрацепции [22]

Table 1. Characteristics of "ever" and "never" users of oral contraception at recruitment to the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study [22]

Локализация	МКБ-8	Участники		Коэффициент заболеваемости (99% ДИ)	Популяционный риск	Популяционный риск, %	Предупреждено, %
		когда-либо применяли	никогда не применяли				
Пищевод и желудок	151–151	14,51 (129)	16,59 (73)	0,87 (0,59–1,27)	-2,08		12,5
Толстая кишка и прямая кишка	153–154	47,85 (418)	59,16 (270)	0,81 (0,66–0,99)	-11,31		19,1
Печень и желчный пузырь	155–156	4,65 (41)	5,72 (25)	0,87 (0,45–1,69)	-1,07		18,7
Поджелудочная железа	157	13,33 (114)	13,47 (61)	1,00 (0,66–1,52)	-0,14		1,0
Легкое	162	59,16 (553)	49,19 (205)	1,17 (0,95–1,45)	9,97	16,8	
Кожа:							
меланома	172	19,76 (173)	18,34 (78)	1,12 (0,78–1,60)	1,42	7,2	
другой	173	103,04 (882)	93,73 (423)	1,11 (0,95–1,29)	9,31	9,0	
Молочная железа	174	159,94 (1422)	155,16 (649)	1,04 (0,91–1,17)	4,78	3,0	
Поражение шейки матки	180	15,45 (147)	11,56 (45)	1,31 (0,84–2,04)	3,89	25,2	
Эндометрий	182	19,42 (168)	29,56 (127)	0,66 (0,48–0,89)	-10,14		34,3
Яичник	183	22,10 (194)	33,27 (142)	0,67 (0,50–0,89)	-11,17		33,6
Мочевой пузырь и почки	188–189	17,64 (159)	20,25 (88)	0,87 (0,61–1,23)	-2,61		12,9
Центральная нервная система и гипофиз	191, 1943	5,73 (51)	6,95 (32)	0,76 (0,42–1,36)	-1,22		17,5
Щитовидная железа	193	2,42 (22)	2,28 (10)	1,02 (0,37–2,74)	0,14	5,8	
Локализация неизвестна	199	23,61 (212)	28,22 (122)	0,84 (0,63–1,13)	-4,61		16,3
Лимфатическая и кроветворная системы	200–208	31,90 (281)	43,18 (189)	0,74 (0,58–0,94)	-11,28		26,1
Другие виды рака:		37,25 (336)	38,95 (166)	0,96 (0,75–1,23)	1,49	4,1	
гинекологический	180, 182, 183	56,51 (503)	74,31 (312)	0,76 (0,63–0,91)	-17,80		24,0
любой рак	140–209	542,44 (4661)	566,09 (2341)	0,96 (0,90–1,03)	-23,65		4,2

Примечание. МКБ-8 – Международная классификация болезней 8-го пересмотра; ДИ – доверительный интервал.

емый внешний путь свертывания) и иммунным ответом, а не с первичным повышением уровня факторов коагуляции как таковых [20]. При этом прекращение приема эстрогенов лишает пациентку их важного протективного эффекта на уровне ренин-ангиотензин-альдостероновой и иммунной систем [21]. Эти потенциальные преимущества превосходят риск тромбоза у здоровых женщин, а, по мнению экспертов ВОЗ, все современные методы контрацепции безопасны для использования во время пандемии COVID-19.

Влияют ли КОК на развитие онкологических заболеваний?

«Благодаря применению гормональной контрацепции в мире ежегодно предотвращается до 50 тыс. случаев онкологических заболеваний репродуктивной системы» (ВОЗ 2019 г.).

По данным наблюдательного когортного исследования по применению КОК Королевского колледжа врачей общей практики, включавшего более 1 млн женщин-лет за 44 года наблюдений, показано существенное снижение риска развития рака эндометрия (РЭ), рака яичников (РЯ) и колоректального рака у женщин, принимавших КОК. Отмечено небольшое повышение риска развития рака молочной железы (РМЖ) и цервикального рака, которое снижалось через 5 лет после прекращения приема КОК. Повышение риска развития рака легких обнаружено только среди курящих женщин (табл. 1) [22].

Продолжительное функционирование яичников в условиях блокады овуляции наполовину снижает частоту развития РЯ [23] и на 60% – РЭ. Причем риск развития рака половых органов прогрессивно снижается с увеличением продолжительности приема КОК [24, 25].

Есть данные о том, что прием КОК способствует снижению риска развития колоректального рака на 20% по сравнению с женщинами, никогда не принимавшими КОК [26, 27]. Защитный эффект гормональной контрацепции сохраняется,

по данным многочисленных исследований, не менее 15 лет после прекращения приема препаратов. Кроме того, следует отметить значительное уменьшение риска внематочной беременности, частоты развития кист яичников.

Применение КОК сопровождается снижением риска возникновения злокачественных и доброкачественных опухолей яичников, причем «защитное действие» сохраняется в течение долгого времени после прекращения приема препарата [23]. В 1971 г. сделано предположение, что фактором риска для возникновения РЯ является «непрерывная овуляция». При этом социальные условия делают большинство овуляций бесполезными. Небольшая, но часто повторяющаяся повторная травматизация поверхностного эпителия яичников в результате овуляции с последующей репарацией эпителия на протяжении всего репродуктивного периода может стать фактором, predisposing к развитию опухоли. В связи с тем, что при применении ОК происходит блокада овуляции, кажутся вполне логичными доказательства их профилактического действия в отношении развития РЯ.

Предотвращая процессы пролиферации и повторяющееся отторжение поверхностного слоя эндометрия, гормональные контрацептивы тем самым способствуют уменьшению частоты возникновения РЭ. Ряд зарубежных исследователей указывают на двукратное снижение заболеваемости РЭ среди женщин с длительностью контрацепции более 2 лет, что приводит к ежегодному снижению на 2000 госпитализаций, зарегистрированных по поводу этого заболевания в США [28].

Если относительно протективного эффекта КОК на развитие РЭ, РЯ и колоректального рака большинство исследований единогласны, то о влиянии КОК на развитие РМЖ данные крайне противоречивы и неоднозначны.

По некоторым данным, применение современных ОК не влияет на вероятность развития РМЖ [29].

По данным метаанализа 13 проспективных когортных исследований, не обнаружено повышения частоты развития РМЖ у пациенток, принимающих КОК [30].

Как известно, одним из основных факторов повышения риска развития РМЖ и РЯ является носительство гена *BRCA1* или *BRCA2*. В исследовании, проведенном у носителей *BRCA 1/2*, на фоне применения КОК отмечено существенное снижение частоты развития РЯ и не выявлено существенно изменения частоты развития РМЖ [31]. В другом исследовании среди носителей *BRCA 1/2* риск развития РМЖ повышался при использовании КОК более 5 лет [32].

По данным метаанализа исследований, проведенных с 1960 по 2010 г., в целом КОК не повышают риск развития РМЖ у молодых женщин до 25 лет и у женщин в пре- и пост-менопаузе, однако отмечено повышение риска среди женщин, принимавших КОК более 5 лет [33].

Детальный анализ литературы за 10 лет показывает, что частота возникновения рака шейки матки у женщин, применяющих КОК, не превышает таковой в популяции [34].

В последних работах исследователи подтверждают отсутствие взаимосвязи между приемом КОК и развитием рака шейки матки, а также приходят к выводу, что чем длительнее прием КОК, тем меньше вероятность развития РЭ и РЯ [35]. В системном обзоре литературы за 2000–2020 гг. по взаимосвязи применения КОК и развития цервикальной дисплазии/рака авторы не обнаружили четкой взаимосвязи между применением КОК и развитием диспластических процессов в случае контроля вируса папилломы человека (ВПЧ) [34]. Однако у женщин с персистирующей ВПЧ-инфекцией длительный прием КОК (более 5 лет) может увеличить риск развития карциномы *in situ* и инвазивной карциномы шейки матки. В связи с этим женщины, использующие КОК, обязательно должны проходить скрининг шейки матки. Кроме наличия ВПЧ-инфекции к факторам риска применения КОК для шейки матки относятся курение, возраст старше 50 лет, раннее начало половой жизни и большое число половых партнеров. При наличии этих факторов и приеме КОК риск цервикальной интраэпителиальной неоплазии в несколько раз выше. Через 10 лет после отмены КОК риск снижается и возвращается к популяционному.

Миома матки

По данным ряда исследований, гормональные контрацептивы не оказывают значимого лечебного эффекта на миоматозные узлы, но в то же время не оказывают отрицательного влияния на ММ [36]. Кроме того, в ряде исследований показано положительное влияние применения КОК у пациенток с ММ, которое заключалось в снижении продолжительности и объема менструального кровотечения, а также повышении уровня гемоглобина [13, 37]. По данным G. Orsini и соавт., наблюдавших за пациентками с ММ, которые принимали современные КОК на протяжении 2 лет, показано отсутствие существенного изменения размера миоматозных узлов, а также статистически значимое снижение объема менструальной кровопотери и повышение уровня гемоглобина [38]. Кроме того, на рынке появился инновационный препарат, содержащий эстрадиола валерат и диеногест, имеющий в показаниях к применению не только контрацепцию, но и терапию обильных и/или длительных менструальных кровотечений. Согласно Российским клиническим рекомендациям у пациенток с ММ рекомендовано использование КОК для контрацепции и купирования симптомов. Данная группа препаратов эффективной снижает объем менструальной кровопотери, не оказывая влияния на рост узлов миомы [39, 40].

Влияние на фертильность

Гормональные контрацептивы, независимо от длительности и типа используемого препарата, не влияют на фертильность женщин и не вызывают бесплодия. По данным системного обзора 3 проспективных исследований, частота наступления беременности в течение 1-го года после отмены КОК составила от 79,4 до 95% [41].

Средний срок до наступления беременности составил 2,5–3 менструальных цикла после отмены КОК. Эти показатели сопоставимы с частотой наступления беременности у женщин, не использовавших контрацепцию или использовавших барьерные методы.

По данным ряда исследований, после прекращения приема современных КОК никаких задержек в наступлении беременности не наблюдается [42, 43]. Частота бесплодия у женщин, принимающих КОК, оказалась в сотни раз меньше, чем у сверстниц, имевших роды и аборт без использования контрацепции [44]. Нет никаких данных, указывающих на связь увеличения продолжительности приема КОК с уменьшением фертильности. Наоборот, ряд исследований свидетельствует о более высокой частоте наступления желанной беременности среди пациенток после продолжительного приема гормональной контрацепции [45–48].

Следует, кроме того, учесть, что контрацептивный эффект КОК обусловлен блокадой овуляции за счет подавления секреции рилизинг-гормонов и гонадотропинов. Этот эффект является обратимым [49].

Применение гормональной контрацепции способствует снижению риска первичного бесплодия (в особенности у молодых женщин) вне зависимости от продолжительности приема и дозы эстрогенов.

Кроме того, КОК помогают сохранить «банк яйцеклеток» для последующей желанной беременности. Функциональное состояние репродуктивной системы у женщины, принимающей КОК, нередко сравнивают с ранними сроками беременности, являющейся, как известно, физиологическим, а не патологическим процессом. Интересно отметить, что длительное использование КОК в течение интергенетического интервала и наличие желанного числа беременностей создает условия для функционирования репродуктивной системы, аналогичные таковым у женщин, никогда не предохранявшихся от беременности и имеющих 10–12 вскормленных грудью детей. Последний вариант репродукции мало приемлем для современной стадии развития общества, несмотря на то что считается наилучшим способом профилактики возникновения РЯ, РЭ и РМЖ.

По некоторым данным, благотворное действие гормональной контрацепции на репродуктивную систему усиливается по мере увеличения продолжительности ее применения, а защитный эффект препаратов выражен гораздо сильнее у сексуально активных женщин, начавших прием КОК в молодом возрасте [50].

В процессе приема КОК в яичниках продолжают физиологические процессы созревания фолликулов до стадии малых и больших зреющих. На фоне приема КОК часть зреющих фолликулов атрезируется, но часть, как правило, наиболее генетически полноценных, сохраняется до момента отмены препарата. Благодаря этому, по мнению J. Ford и соавт. [51], применение КОК предотвращает спонтанные аборт по причине анеуплоидии. Английские ученые из Бристолья в проспективном исследовании доказали, что пролонгированный прием ОК не влияет впоследствии на срок наступления запланированной беременности и уменьшает риск задержки развития плода [52]. Кроме того, все контрацептивы снижают риск возникновения внематочной

беременности, предотвращая овуляцию и/или зачатие, но среди пользователей КОК вероятность наступления вне-маточной беременности самая низкая: 0,005 на 1000 женщин-лет [53]. Эти показатели сравнимы с таковыми при вазэктомии и ниже, чем у женщин, применяющих в качестве контрацептивных методов презервативы, диафрагму, внутриматочную систему и перевязку маточных труб, а также ниже, чем у женщин, не использующих контрацепцию, – 2,6 на 100 женщин-лет [53].

На основании метаанализа, включившего исследования с 1985 по 2017 г., авторы пришли к однозначному выводу, что восстановление фертильности после прекращения контрацепции не зависело от использования противозачаточных средств, типа контрацепция, длительности применения и типа прогестерона [54].

Прибавка массы тела

На сегодняшний день нет никаких убедительных данных, доказывающих влияние применения КГК на увеличение массы тела. В Кокрановском обзоре 2014 г. проведен анализ 49 исследований. В 4 из них сравнивалось применение КОК с плацебо, а в остальных КОК сравнивались между собой. В заключении авторы пришли к выводу, что нет никаких данных, доказывающих влияние КГК различного состава на прибавку в массе тела [55].

Резюмируя сказанное, можно утверждать, что при правильном назначении в соответствии с показаниями и противопоказаниями КГК являются одновременно эффективным и безопасным методом контрацепции. В этой связи вполне правомерна точка зрения современных специалистов, ученых и клиницистов о возможности и необходимости приема КОК без перерывов так долго, как существует потребность в контрацепции (United States Agency for International Development, 2000). Тщательный сбор анамнеза и грамотное консультирование являются первостепенными задачами врача для удачного решения данного вопроса.

Длительный прием современных КОК способствует целому ряду положительных неконтрацептивных эффектов, благоприятно сказывающихся на здоровье женщины. В связи с этим грамотное применение контрацепции и обучение врачей и населения контрацепции является актуальным и единственно правильным решением, сохраняющим здоровье семей.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

1. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, population Division Contraceptive Use by Method 2019: Data Booklet. 2019.
2. Медицинские критерии приемлемости контрацепции. ВОЗ, 2015. Режим доступа: <http://bono-esse.ru/blizzard/Gyn/Contracep/MEC-merged.pdf>. Ссылка активна на 15.01.2023 [World Health Organization. Medical Eligibility Criteria for Contraceptive Use. 3rd ed. Geneva: WHO, 2015. Available at: <http://bono-esse.ru/blizzard/Gyn/Contracep/MEC-merged.pdf>. Accessed: 15.01.2023 (in Russian)].
3. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М., и др. Новые национальные медицинские критерии приемлемости методов контрацепции (2022): вклад в охрану репродуктивного здоровья женщин. *Акушерство и гинекология*. 2022;10(4):53-60 [Prilepskaia VN, Mezhevitinova EA, Nazarova NM, et al. Novye natsional'nye meditsinskie kriterii priemlemosti metodov kontratshepsii (2022): vklad v okhranu reproduktivnogo zdorov'ia zhenshchin. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2022;10(4):53-60 (in Russian)].
4. Российское общество акушеров-гинекологов; Российское общество по контрацепции. Национальные критерии приемлемости контрацепции 2023 [Rossijskoe obshchestvo akusherov-ginekologov; Rossijskoe obshchestvo po kontratshepsii. Nacional'nye kriterii priemlemosti kontratshepsii 2023 (in Russian)].
5. Pymar HC, Creinin MD. The risks of oral contraceptive pills. *Semin Reprod Med*. 2001;19(4):305-12.
6. Stegeman BH, de Bastos M, Rosendaal FR, et al. Different combined oral contraceptives and the risk of venous thrombosis: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2013;347:f5298. DOI:10.1136/bmj.f5298
7. Lidegaard Ø, Løkkegaard E, Svendsen AL, Agger C. Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism: national follow-up study. *BMJ*. 2009;339:b2890. DOI:10.1136/bmj.b2890
8. Dinger J, Minh TD, Moehner S, et al. The risk of venous thromboembolism in OC users: time patterns after initiation of treatment. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(S1):S214-5.
9. Dinger JC, Heinemann LA, Kühl-Habich D. The safety of a drospirenone containing oral contraceptive: final results from the European Active Surveillance Study on oral contraceptives based on 142,475 women-years of observation. *Contraception*. 2007;75(5):344-54. DOI:10.1016/j.contraception.2006.12.019
10. Fruzzetti F, Fidecicchi T, Montt Guevara MM, Simoncini T. Estetrol: A New Choice for Contraception. *J Clin Med*. 2021;10(23):5625. DOI:10.3390/jcm10235625
11. Farris M, Bastianelli C, Rosato E, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 2. effects on hemostasis. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2017;10(10):1129-44. DOI:10.1080/17512433.2017.1356718
12. Kluff C, Zimmerman Y, Mawet M, et al. Reduced hemostatic effects with drospirenone-based oral contraceptives containing estetrol vs. ethinyl estradiol. *Contraception*. 2017;95(2):140-7.
13. Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. Low-dose combination oral contraceptives use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Ginecol*. 2002;54(3):253-61.
14. Greydanus D, Patel D, Rimsza M. Contraception in the Adolescent: An update. *Pediatrics*. 2001;107(3):156-68.
15. Dinger J, Bardenheuer K, Heinemann K. Cardiovascular and general safety of a 24-day regimen of drospirenone-containing combined oral contraceptives: final results from the International Active Surveillance Study of Women Taking Oral Contraceptives. *Contraception*. 2014;89(4):253-63.
16. Campbell B. Thrombosis, phlebitis and varicose veins. *BMJ*. 1996;312(7025):198-9.
17. Tepper NK, Marchbanks PA, Curtis KM. Superficial venous disease and combined hormonal contraceptives: a systematic review. *Contraception*. 2016;94(3):275-9. DOI:10.1016/j.contraception.2015.03.010
18. Jukkola TM, Makivaara LA, Luukkaala T, et al. The effects of parity, oral contraceptive use and hormonal replacement therapy on the incidence of varicose veins. *J Obstet Gynecol*. 2006;26(5):448-51.

19. Zhang L, Zetter MA, Guerra EC, et al. ACE2 in the second act of COVID-19 syndrome: peptide dysregulation and possible correction with oestrogen. *J Neuroendocrinol*. 2021;33(2):e12935.
20. Макацария А.Д., Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., и др. COVID-19, нарушения гемостаза и риск тромботических осложнений. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2020;75(4):306-17 [Makatsariya AD, Slukhanchuk EV, Bitsadze VO, et al. COVID-19, hemostasis disorders and risk of thrombotic complications. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2020;75(4):306-17 (in Russian)].
21. Cagnacci A, Londero AP, Xhoili A. COVID-19 and hormonal contraception. *Case Rep Womens Health*. 2022;34:e00389.
22. Iversen L, Sivasubramaniam S, Lee AJ, et al. Lifetime cancer risk and combined oral contraceptives: the Royal College of General Practitioners' Oral Contraception Study. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(6):580.e1-9. DOI:10.1016/j.ajog.2017.02.002
23. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer; Beral V, Doll R, Hermon C, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet*. 2008;371(9609):303-14.
24. Hannaford PC, Selvaraj S, Elliott AM, et al. Cancer risk among users of oral contraceptives: cohort data from the Royal College of General Practitioner's oral contraception study. *BMJ*. 2007;335(7621):651.
25. Vessey M, Painter R. Oral contraceptive use and cancer. Findings in a large cohort study, 1968–2004. *Br J Cancer*. 2006;95(3):385-9.
26. Bosetti C, Bravi F, Negri E, La Vecchia C. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(5):489-98.
27. Fernandez E, La Vecchia C, Balducci A, et al. Oral contraceptives and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2001;84(5):722-7.
28. Ursin G, Peters RK, Henderson BE, et al. Oral contraceptive use and adenocarcinoma of cervix. *Lancet*. 1994;344(8934):1390-4.
29. Folger SG, Marchbanks PA, McDonald JA, et al. Risk of breast cancer associated with short-term use of oral contraceptives. *Cancer Causes Control*. 2007;18(2):189-98.
30. Zhu H, Lei X, Feng J, Wang Y. Oral contraceptive use and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2012;17(6):402-14. DOI:10.3109/13625187.2012.715357
31. Iodice S, Barile M, Rotmensz N, et al. Oral contraceptive use and breast or ovarian cancer risk in BRCA1/2 carriers: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2010;46(12):2275-84. DOI:10.1016/j.ejca.2010.04.018
32. Park J, Huang D, Chang YJ, et al. Oral contraceptives and risk of breast cancer and ovarian cancer in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation: a meta-analysis of observational studies. *Carcinogenesis*. 2022;43(3):231-42.
33. Kanadys W, Baranska A, Malm V, et al. Use of Oral Contraceptives as a Potential Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Case-Control Studies Up to 2010. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(9):4638.
34. Anastasiou E, McCarthy KJ, Gollub EL, et al. The relationship between hormonal contraception and cervical dysplasia/cancer controlling for human papillomavirus infection: A systematic review. *Contraception*. 2022;107:1-9.
35. Lech MM, Ostrowska L. Risk of cancer development in relation to oral contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2006;11(3):162-8.
36. Moroni RM, Martins WP, Dias SV, et al. Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest*. 2015;79(3):145-52.
37. Burkman RT. Oral Contraceptives: Current Status. *Clin Obstet Gynecol*. 2001;44(1):62-72.
38. Orsini G, Laricchia L, Fanelli M. Low-dose combination oral contraceptive use in women with uterine leiomyomas. *Minerva Ginecol*. 2002;54(3):253-61.
39. De La Cruz MS, Buchanan EM. Uterine fibroids: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2017;95(2):100-7.
40. Mas A, Tarazona M, Dasí Carrasco J, et al. Updated approaches for management of uterine fibroids. *Int J W Helth*. 2017;9:607-17. DOI:10.2147/IJWH.S138982
41. Mansour D, Gemzell-Danielsson K, Inki P, et al. Fertility after discontinuation of contraception: a comprehensive review of the literature. *Contraception*. 2011;84(5):465-77.
42. Barnhart K, Mirkin S, Grubb G, Constantine G. Return to fertility after cessation of a continuous oral contraceptive. *Fertil Steril*. 2009;91(5):1654-6. DOI:10.1016/j.fertnstert.2008.02.122
43. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):616-22. DOI:10.1097/AOG.0b013e3181b46f54
44. Harlap et al. Family planning from Encyclopedia of Sociology, 1991.
45. Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, et al. Pre-gravid oral contraceptive use and time to pregnancy: a Danish prospective cohort study. *Hum Reprod*. 2013;28(5):1398-405.
46. Cronin M, Schellschmidt I, Dinger J. Rate of pregnancy after using drospirenone and other progestin-containing oral contraceptives. *Obstet Gynecol*. 2009;114(3):616-22.
47. Farrow A, Hull MGR, Northstone K, et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2754-61.
48. Wiegatz I, Mittmann K, Dietrich H, et al. Fertility after discontinuation of treatment with an oral contraceptive containing 30 microg of ethinyl estradiol and 2 mg of dienogest. *Fertil Steril*. 2006;85(6):1812-9.
49. Shulman LP, Westhoff CL. Return to fertility after use of reversible contraception. *Dialogues in Contraception*. 2006;10:1-3.
50. Vogt C, Schaefer M. Disparities in knowledge and interest about benefits and risks of combined oral contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011;16(3):183-93. DOI:10.3109/13625187.2011.561938
51. Ford JH, MacCormac L. Pregnancy and lifestyle study: the long-term use of the contraceptive pill and the risk of age-related miscarriage. *Hum Reprod*. 1995;10(6):1397-402. DOI:10.1093/humrep/10.6.1397
52. Farrow A, Hull MGR, Northstone K, et al. Prolonged use of oral contraception before a planned pregnancy is associated with a decreased risk of delayed conception. *Hum Reprod*. 2002;17(10):2754-61. DOI:10.1093/humrep/17.10.2754
53. Burkman R, Schlesselman JJ, Ziemann M. Safety concerns and health benefits associated with oral contraception. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190(Suppl. 4):S5-22. DOI:10.1016/j.ajog.2004.01.061
54. Girum T, Wasie A. Return of fertility after discontinuation of contraception: a systematic review and meta-analysis. *Contracept Reprod Med*. 2018;3:9. DOI:10.1186/s40834-018-0064-y
55. Gallo MF, Lopez LM, Grimes DA, et al. Combination contraceptives: effects on weight. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD003987.

Статья поступила в редакцию / The article received: 20.03.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 16.05.2023



OMNIDOCTOR.RU