

# 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 БелараR для профилактики и лечения аутоиммунного оофорита. После 6 мес приема препарата констатировано 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 BelaraR 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: utkinet@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 метаболически 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 (БелараR) [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 тромбозов. Од-

нако 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 протеина 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±d) 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 болевым 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. Отметили 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 про-

грамме реабилитационных мероприятий после перенесенного 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. Dernaix 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. Табелова КА, Гзгзян 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 И.С., Зорина Е.А. 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-Beruaux G, Guillonneau 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. Bitzer 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 non-interventional trials in adult and adolescent women*. *Contraception* 2011; 84 (4): 390–401.

— \* —



24 + 4  
**ДИМИА**<sup>®</sup>

20 мкг этинилэстрадиола  
3 мг дроспиренона

*Сгладить  
гормональные  
колебания*

НОВИНКА  
**24+4**  
№3



**ОПТИМАЛЬНОЕ СОЧЕТАНИЕ ДЛЯ ПЛАНОВОЙ  
КОНТРАЦЕПЦИИ У МОЛОДЫХ ЖЕНЩИН  
20 мкг этинилэстрадиола 3 мг дроспиренона  
в режиме 24+4**

- Микродоза ЭЭ
- Дополнительное лечебное воздействие дроспиренона (косметический эффект + лечение ПМС)
- Удобство режима приема
- **Новая форма выпуска 24+4 №3**



ГЕДЕОН РИХТЕР