

УДК 618.177+612.621.9-07

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРИЕМА ОРАЛЬНЫХ КОНТРАЦЕПТИВОВ

Черипко М. В., Иванов И. И., Попова-Петросян Е. В., Прочан Е. Н.

Кафедра акушерства и гинекологии №2, Медицинская академия имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», 295006, бульвар Ленина, 5/7, Симферополь, Россия

Для корреспонденции: Попова-Петросян Елена Валериевна, канд. мед. наук, кафедра акушерства и гинекологии №2 Медицинской академии имени С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского», E-mail: elena-krwm@mail.ru

For correspondence: Popova-Petrosyan E. V., PhD, Department of Obstetrics and Gynecology №2, Medical Academy named after S. I. Georgievsky of Vernadsky CFU, E-mail: elena-krwm@mail.ru

Information about authors:

Cheripko M. V., <http://orcid.org/0000-0003-4601-0194>

Ivanov I. I., <http://orcid.org/0000-0002-5261-4851>

Popova-Petrosyan E. V., <http://orcid.org/0000-0002-9167-6035>

Prochan E. N., <http://orcid.org/0000-0003-0590-2233>

РЕЗЮМЕ

Длительность использования оральных контрацептивов (КОК) очень индивидуальна. Но известны случаи синдрома гиперторможения яичников. Целью нашего исследования было изучение механизмов гиперторможения яичников и выработка алгоритма профилактики и ранней диагностики данного осложнения. Нами проведено обследование 20 женщин после отмены оральных контрацептивов. В I группу вошли 10 женщин, принимавшие КОК 5 и более лет, во II группу – пациентки, у которых длительность приёма гормональных контрацептивов составила 3-5 лет. Контрольную группу составили 10 женщин, не применявших оральные контрацептивы. Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников оценивалось по уровню базальных показателей лютеинизирующего гормона, фолликулостимулирующего гормона, пролактина, эстрадиола, свободного тестостерона, прогестерона. Также проводилась ультразвуковая денситометрия. В результате обследования мы пришли к выводу, что прием оральных контрацептивов более 5 лет приводит к серьезным изменениям – снижению гонадотропных гормонов, уменьшению размеров матки и объема яичников. В то же время прием оральных контрацептивов женщинами относительно короткое время (три года) также может вызывать изменения в репродуктивной системе (гиперпролактинемия, гипогонадный гипогонадизм). С целью предупреждения синдрома гиперторможения яичников необходимым является включение в перечень обследований женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, ежегодный контроль уровня ФСГ в крови и ультразвуковое исследование органов малого таза.

Ключевые слова: нарушение функции яичников, овариальный резерв, бесплодие.

CLINICAL ASPECTS OF ADMINISTRATION OF ORAL CONTRACEPTIVES

Cheripko M. V., Ivanov I. I., Popova-Petrosyan E. V., Prochan E. N.

Medical Academy named after S.I. Georgievsky of Vernadsky CFU, Simferopol, Russia

SUMMARY

The duration of oral contraceptive use (COC) is very individual. But there are cases of ovarian inhibition. The purpose of our study was to study the mechanisms of inhibition of ovaries and the development of an algorithm for prevention and early diagnosis of this complication. We conducted a survey of 20 women in the field of abolition of oral contraceptives. The first group included 10 women who had taken COC for 5 years or more, in the II group – patients who had duration of taking hormonal contraceptives 3-5 years. The control group consisted of 10 women who did not use oral contraceptives.

The functional state of the pituitary gland, ovaries and adrenal glands was assessed according to the level of baseline luteinizing hormone, follicle stimulating hormone, prolactin, estradiol, free testosterone, progesterone. Ultrasonography of pelvic organs, ultrasonic densitometry was also performed. As a result of the examination, we came to the conclusion that taking oral contraceptives for more than 5 years leads to serious changes - a decrease in gonadotropic hormones, decrease in the size of the uterus and the volume of the ovaries. At the same time, taking oral contraceptives by women for a relatively short time (three years) can also cause changes in the reproductive system (hyperprolactinemia, hypogonadal hypogonadism). In order to prevent the ovarian inhibition, it is necessary to include in the list of examinations of women taking combined oral contraceptives, annual monitoring of FSH level in the blood and ultrasound examination of pelvic organs.

Key words: abnormal ovarian function, ovarian reserve, infertility.

В настоящее время достаточно широко с целью контрацепции используются оральные эстроген-гестагенные препараты, что объясняется их вы-

сокой эффективностью, доступностью, хорошей переносимостью, отсутствием связи с половым актом, безопасностью для большинства соматиче-

ски здоровых женщин. Длительность использования комбинированных оральных контрацептивов (КОК) очень индивидуальна и зависит от возраста женщины, состояния эндометрия, молочных желёз, а также возможной необходимости их применения в терапевтических целях [1, 2]. Теоретически прием этих препаратов не должен отразиться в дальнейшем на репродуктивной функции [3]. После отмены КОК практически в следующем цикле работа яичников восстанавливается, происходит овуляция [4], иногда гиперовуляция, связанная с ребаунд-эффектом. Но известны случаи синдрома гиперторможения яичников, при котором уровни фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов даже при отмене КОК продолжают оставаться сниженными, возникают нарушения менструального цикла [5].

Патогенез названного синдрома окончательно не изучен [6]. Относительно этого вопроса имеется много предположений, в частности об отрицательном влиянии эстроген-гестагенных препаратов на матку и яичники [7], так как при обследовании эндометрия этих женщин последний имеет атрофический или гипопластический характер [8]. Рассматривается теория о нарушении чувствительности яичников к гонадотропинам в результате длительного приема комбинированных оральных контрацептивов [9]. Есть исследования о неполноценности турецкого седла, которую рассматривают как врожденную «готовность» гипофиза к развитию данного симптомокомплекса [10].

Целью нашего исследования было изучение механизмов гиперторможения яичников и выработка алгоритма профилактики и ранней диагностики данного осложнения.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Нами проведено обследование 20 женщин после отмены оральных контрацептивов. В I группу вошли 10 женщин, принимавшие КОК 5 и более лет, во II группу – пациентки, у которых длительность приёма гормональных контрацептивов составила 3-5 лет. Контрольную группу составили 10 женщин, не применявших оральные контрацептивы. Возраст исследуемых составил 20-30 лет. Из гинекологических заболеваний наиболее часто встречались: хронические воспалительные заболевания придатков матки – 66,6%, эрозия шейки матки – 16,6%, нарушение менструального цикла по типу олигоменореи – 11,1%, миома матки – 10 (27,7%). Функциональное состояние гипофиза, яичников и надпочечников оценивалось методом иммунофлюоресцентного анализа на 4-5 день менструального цикла по уровню базальных показателей лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина (Прл), эстрадиола (Э), свободного тестостерона

(Т), на 20-21 день цикла – прогестерона (П). Также проводилась ультразвукография органов малого таза, ультразвуковая денситометрия с помощью аппарата «Achilles+» (Lunar Corp., Madison, WI). Статистическая обработка полученных данных проводилась стандартными методами с помощью пакета Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведенных исследований, как видно из таблицы 1, значительно снижен уровень гормонов гипофиза в обеих исследуемых группах. У женщин, длительно применявших КОК (I группа) снижены ФСГ и ЛГ в 3-5 раз по сравнению с контрольной группой. Во второй изучаемой группе несколько снижен ФСГ, уровень ЛГ в пределах физиологической нормы.

Уровень пролактина пациенток I группы значительно меньше по сравнению с показателями женщин группы контроля и достоверно не отличался от его содержания во II группе. Концентрация эстрадиола снижена в 8,4 раза по сравнению с контрольной группой и в 1,5 раза – с II группой ($p < 0,01$). Содержание прогестерона в обеих группах было в пределах нижней границы фолликулиновой фазы, что значительно ниже по сравнению со средними показателями во вторую фазу цикла у женщин, не применявших КОК. В группах отмечается тенденция к повышению уровня тестостерона по сравнению с данными контрольной группы, уровень кортизола был в пределах возрастной нормы.

По данным ультразвукового исследования значительные изменения коснулись группы женщин, применявших оральные контрацептивы 5 и более лет. Как видно из таблицы 2, достоверно уменьшены размеры матки (длина, ширина) и объем яичников, со снижением количества фолликулов. Во второй группе снижен только объем яичников на $18,0 \pm 0,1$ мм ($p < 0,01$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, длительный прием оральных контрацептивов женщинами приводит к серьезным изменениям – отмечается снижение уровня гонадотропных гормонов, уменьшение размеров матки и объема яичников. В то же время прием оральных контрацептивов женщинами относительно короткое время (три года) также может вызывать изменения в репродуктивной системе (гиперпролактинемия, гипогонадный гипогонадизм).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы считаем необходимым включение в перечень обследований женщин, принимающих комбинированные оральные контрацептивы, ежегодный контроль уровня ФСГ в крови и ультразвуковое ис-

Таблица 1

Уровень гормонов крови после отмены оральных контрацептивов (M±m)

Показатели	I (n=10)	II (n=10)	Контроль (n=10)
Возраст, (год)	20,6±0,7	20,7±0,7	20,8±0,6
ФСГ, (Мед/л)	1,1±0,10**#	3,02±0,07*	5,31±0,76
ЛГ, (Мед/л)	1,89±0,10**#	3,47±0,32***#	3,79±0,43
ЛГ/ФСГ	0,66±0,10***#	1,15±0,10*#	0,71±0,05
Пролактин, (мМЕ/л)	161,7±14,7**	205,5±51,5*	339,0±15,2
Эстрадиол (нмоль/л)	0,033±0,009**	0,05±0,030**	0,277±0,013
Прогестерон, (нмоль/л)	0,170±0,010**	0,190±0,010**	2,34±0,013
Тестостерон, (нмоль/л)	2,84±0,17*#	3,01±0,50*#	1,09±0,13
Кортизол, (нмоль/л)	338,0±18,6***	337,2±12,3***	340,9±5,9

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p>0,05 по сравнению с показателями контрольной группы; # – p<0,05 по сравнению с показателями между группами.

Таблица 2

Ультразвуковое исследование органов малого таза после отмены контрацептивов (M±m)

Показатели	I (n=10)	II (n=10)	Контроль (n=10)
Длина матки (мм)	39±0,1**	45±0,1***	48±0,4
Ширина матки (мм)	34±0,1**	40±0,1***	41±0,1
Передне-задний размер (мм)	32±0,1***	33±0,04***	33±0,04
Длина шейки матки (мм)	26±0,1***	26±0,1***	26±0,1
Эндометрий (мм)	4,4±0,4***	5,4±0,1***	5,4±0,1
Объем правого яичника (мм)	38±0,1**	68±0,1**	86±0,1
Левый яичник (мм)	37±0,1**	68±0,1**	86±0,1

Примечание: * – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p>0,05 по сравнению с показателями контрольной группы; # – p<0,05 по сравнению с показателями между группами.

следование органов малого таза. Снижение показателей ФСГ и уменьшение размеров матки и объема яичников могут служить предикторами синдрома гиперторможения яичников. Своевременная же отмена КОК приведет к полному и быстрому восстановлению гормонального фона и фертильной функции.

Финансирование: отсутствует.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение женского и мужского бесплодия. Под ред. Кулакова В. И., Леонова Б. В., Кузьмичева Л. Н. : М.: Медицинское информационное агентство; 2005.

2. Баранов И. И. Комбинированные оральные контрацептивы: принципы индивидуального подбора, предупреждение нежелательной беременности и возможных побочных эффектов, лечебное и профилактическое действие. РМЖ. 2013;14:745.

3. Hompes P. G., Mijatovic V. Endometriosis: the way forward. Gynecol Endocrinol. 2007 Jan;23(1):5-12.

4. Руководство по эндокринной гинекологии. Под ред. Вихляевой Е. М. : М.: Медицинское информационное агентство; 2006.

5. Боярский К. Ю., Гайдуков С. Н., Чинчадзе А. С. Факторы, определяющие овариальный резерв. Журнал акушерства и женских болезней. 2009;2:65-71.

6. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J. S., Legro R. S., Lizneva D., Natterson-Horowitz

2017, том 20, №3

B., Teede H. J., Yildiz B. O. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.

7. Синдром поликистозных яичников. Под ред. Дедова И. И., Мельниченко Г. А. : М.: Медицинское информационное агентство; 2007.

8. Герасимов А. М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2007;3:66-70.

9. Александрова Н. В., Марченко Л. А. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников (обзор литературы). *Проблемы репродукции*. 2007;2:22-29.

10. Назаренко Т. А. Стимуляция функции яичников. М.: МЕДпресс-информ; 2009.

REFERENCE

1. Kulakova V. I., Leonova B. V., Kuzmicheva L. N., eds. *Treatment of female and male infertility*. M.: Medical Information Agency; 2005. (In Russ).

2. Baranov I. I. Combined oral contraceptives: principles of individual selection, prevention of unwanted pregnancy and possible side effects, therapeutic and preventive action. *Russian Medical Journal*. 2013;14:745. (In Russ).

3. Hompes P. G., Mijatovic V. Endometriosis: the way forward. *Gynecol Endocrinol*. 2007 Jan;23(1):5-12.

4. Vikhlyaeva E. M., eds. *Guide to endocrine gynecology*. M.: Medical Information Agency; 2006. (In Russ).

5. Boyarsky K. Yu., Gaidukov S. N., Chinchaladze A. S. Factors determining ovarian reserve. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2009;2:65-71. (In Russ).

6. Azziz R., Carmina E., Chen Z., Dunaif A., Laven J. S., Legro R. S., Lizneva D., Natterson-Horowitz B., Teede H. J., Yildiz B. O. Polycystic ovary syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Aug 11;2:16057. doi: 10.1038/nrdp.2016.57.

7. Dedova I. I., Melnichenko G. A., eds. *Polycystic ovary syndrome*. M.: Medical Information Agency; 2007. (In Russ).

8. Gerasimov A. M. Causes of infertility in external endometriosis (literature review). *Reproduction problems*. 2007;3:66-70. (In Russ).

9. Alexandrova N. V., Marchenko L. A. Modern approaches to assessing the ovarian reserve in women with premature ovarian failure (literature review). *Reproduction problems*. 2007;2:22-29. (In Russ).

10. Nazarenko T. A. Stimulation of ovarian function. M.: MEDpress-inform; 2009. (In Russ).